UNIVERSITE DE PARIS
Année 1967
-:-:-:-:-

FACULTE DE PHARMACIE
Série U - n° 442
-:-:-:-:-:-

THESE

présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITE DE PARIS.

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS
(Mention Pharmacie)

par

Madeleine MORDELET-DAMBRINE

Soutenue le 7 février

TITRE DE LA THESE :

INFLUENCE DE CERTAINS CATIONS MINERAUX SUR L'HISTAMINOPEXIE SERIQUE.

JURY : Monsieur le Doyen G. VALETTE, Président de thèse
Monsieur le Professeur A. QUEVAUVILLER
Monsieur le Professeur J. -L. PARROT

UNIVERSITE DE PARIS
Année 1967
-:-:-:-:-

FACULTE DE PHARMACIE
Série U - n° 442
-:-:-:-:-:-

THESE

présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITE DE PARIS.

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS
(Mention Pharmacie)

par

Madeleine MORDELET-DAMBRINE

Soutenue le 7 février

TITRE DE LA THESE :

INFLUENCE DE CERTAINS CATIONS MINERAUX SUR L'HISTAMINOPEXIE SERIQUE.

JURY : Monsieur le Doyen G. VALETTE, Président de thèse
Monsieur le Professeur A. QUEVAUVILLER
Monsieur le Professeur J. -L. PARROT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INFLUENCE DE CERTAINS CATIONS MINERAUX SUR L'HISTAMINOPEXIE SERIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-+-:-:-:-:-:-:-:-:-

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549028_0010

PERSONNEL DE LA FACULTE

DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MALANGEAU P.	DOYEN
GUILLOT M.	Assesseur, O +,
RODINEAU L.	Secrétaire Général, +
FERRARI (Mme S.)	Attachée Principale,
JEANDEL L.	Attaché,
ESPINASSE (Mme M.L.)	Attachée,
BRENN A.	Attaché, +
JACOB A.	Attaché, +
MUR (Mme A.M.)	Attachée,
FRIZOL (Melle E.)	Attachée,
TRICAN J.	Attaché,

PROFESSEURS HONORAIRES

LAUNOY L.	O +,
FLEURY P.	O +,
PICON M.	O +,
BEDEL C.	+,

PROFESSEURS

JANOT E., O +,	.....	Pharmacie Galénique (T)
VALETTE G., O +,	.....	Pharmacodynamie (T)
TALLOS E., +,	.....	Matière Médicale (T)
GUILLOT E., O +,	.....	Physique (T)
DAUTZEN J.A., C +,	.....	Chimie Organique (T)
LASSIN (Nelly S.) +,	.....	Microbiologie (T)
RAOUL Y., +,	.....	Physiologie (T)
COUSTOIS J., +,	.....	Chimie Biologique (T)
DOLANGE L., O +,	.....	Chimie Générale et Minérale (T)
TRUTAT R., O +,	.....	Toxicologie (T)
MORETTE A., +,	.....	Hydrologie (T)
CAVIER R., +,	.....	Parasitologie (T)
GUERAUTIGUES A., +,	.....	Hygiène et Médecine Sociales (T)
ROUSSAU R., +,	.....	Pharmacie Galénique (T)
GERMAN A.,	.....	Virologie et Sérologie (T)
PIERRE M., +,	.....	Biologie Générale (T)
SALAMAGNE P.,	.....	Chimie Analytique (T)
GIRARD M., +,	.....	Biochimie Appliquée (T)
DILLEMANN G.,	.....	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T)
TERSSON C.,	.....	Botanique (T)
PIAERT J.,	.....	Mycologie (T)
REMAUDE J.,	.....	Chimie Organique (T)
LE GIR A.,	.....	Pharmacie Galénique (T)
BOUDENE C.,	.....	Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
LAVENSELE P.,	.....	Physique
ROCHIGNOL P.,	.....	Pharmacodynamie
MEANDRE A.,	.....	Pharmacie Galénique Industrielle
DELAVENU P.,	.....	Matière Médicale et Géobotanique
CORDEN Y.,	.....	Pharmacodynamie
REMAUDE B.,	.....	Physique
ROUDIEROW R.,	.....	Chimie Analytique

REYNAUD P. ..... Pharmacie Chimique
LE MOAN R. .. .. Toxicologie
POISSON J. ..... Pharmacie Galénique
MICHEL R. ..... Endocrinologie (T)

MAITRES DE CONFERENCES

PAOLETTI C. ..... Toxicologie
DESVIGNES A. ..... Cryptogamie et Technique Bactériologique
PERCHERON F. ..... Chimie Biologique
SAVEL J. ..... Biologie Animale
BORY M. ..... Microbiologie
MIOCQUE M. ..... Chimie Organique
GUIGNARD J.L. ..... Botanique Générale
GOUNELLE J.C. ..... Physiologie
BINET P. ..... Biologie Animale
COMBET-FARNOUX C. ..... Chimie Organique
PLAT (Mme M.) ..... Législation et Déontologie Pharmaceutique
DELACOUX E. ..... Pharmacie Chimique
ADOLPHE C. ..... Physique
CUERNET M. ..... Chimie Analytique et Bromatologie
DIDRY J. ..... Physique
LEDOUBLE G. ..... Chimie Minérale et Minéralogie
KHODADAD P. ..... Chimie Minérale et Minéralogie
PERLES R. (F.F.) ..... Chimie Biologique
YONGER J. (F.F.) ..... Chimie Analytique

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

AGNERAY (Mme) (F.F.) ..... Chimie
AGNERAY J. (F.F.) ..... Chimie Biologique
ASTIN C. (F.F.) ..... Physique
BLANC (Mme J.) ..... Chimie Organique

BARNIER (Mme S.) ..... Mathématiques

BESANCON (F.F.) ..... Mathématiques

BOURNIQUE (Melle C.) (F.F.) ..... Physiologie végétale

CARLIER A. (F.F.) ..... C.E.S. Pharmacie Galénique Industrielle

CENAC (Mme J.) (F.F.) ..... C.E.S. Parasitologie Pharmaceutique et Technique

CHARPENTIER Mme M. ..... Chimie Préparation

CHOIX (Melle M.) ..... Pharmacie Galénique

DAGRON G. ..... Chimie Organique

COMPAGNON P. (F.F.) ..... Chimie Organique

DAVY J. (F.F.) ..... C.E.S. Biochimie

DECAUDIN (Melle M.T.) ..... Parasitologie

DREUX C. ..... C.E.S. Electrochimie Appliquée à l'Analyse

DUMANT (Melle G.) ..... Chimie Préparation

ETIENNE G. ..... Pharmacie Galénique

ETIENNE J. (F.F.) ..... Physique

FLEURY (Melle S.) ..... Chimie

GOURSAT (Melle M.J.) (F.F.) ..... Botanique

HAMON M. ..... Chimie Analytique

HARIPSE J., +, ... Chimie Organique

HAZEBROUCQ G. ..... Physique

HENRY J. ..... Chimie

HUAN YUNG (F.F.) ..... Chimie Générale et Minérale

HUBERT (Mme J.) ..... C.E.S. Bactériologie Pharmaceutique et technique

HURON (Mme M.J.) ..... Mathématiques

JUND (Melle Y.) ..... C.E.S.Immunologie Générale et Appliquée

LAROCHE J. ..... Physique

LEBOEUF M. (F.F.) ..... C.E.S. Pharmacotechnie Chimique et Galénique

LEGER (Mme N.) ..... Zoologie

LALEGERIE P. (F.F.) ..... C.E.S. Biochimie

LELUC R. ..... Microbiologie

LEMONNIER A. ..... Chimie Analytique

LEVILLAIN P. ..... Chimie Analytique

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES (suite)

LIKFORMAN J. (F.F.) ..... Physique

LONGEVIALE (Mlle M.) ..... Botanique

MACCARIO J. (F.F.) ..... Mathématiques

MANDEREAU J. (F.F.) ..... C.E.S. Pharmacotechnie Chimique et Galénique

MANUZIER J. ..... Chimie Analytique

MARTIN-FRERE H. ..... Chimie Organique

MICHELET A. (F.F.) ..... Chimie Minérale

MORIN (Melle H.) ..... C.E.S. Pharmacodynamie et essais biologiques des médicaments

MOSKOWITZ H. ..... Chimie Organique

NOTTEGHEM (Mme M.) (F.F.) ..... Zoologie

NGUYEN PHU LICH (F.F.) ..... C.E.S. Toxicologie et Etudes Sanitaires

PARIS M. (F.F.) ..... C.E.S. Analyse Appliquée au Contrôle des Médicaments (Biologie)

PESTIS J. ..... Biologie Animale

PINQUET (Melle A.) (F.F.) ..... C.E.S. Analyse Appliquée au Contrôle des Médicaments (Section Physico-Chimie)

POULLAIN P. ..... C.E.S. Hématologie

PRAT (Mme M.T.) ..... Mathématiques

RAYNAUD G. ..... Anatomie et Histologie

RIVET J. ..... Physique

ROLLEN (Melle A.) +, ... Botanique

ROUSSELET (Melle R.) (F.F.) ..... Essais des drogues végétales

ROBERT (Mme M.) ..... C.E.S Immunologie Générale et Appliquée

SEILLER (Mme M. (F.F.) ..... Pharmacie Galénique Industrielle

THUONG CONG TRIEU (F.F.) ..... Chimie Analytique

TROUPEL (Mme S.) (F.F.) ..... Chimie

B I B L I O T H E C Q U E

RUYSSEN (Melle Y.) +, ... Conservateur en Chef
LAVAUD (Melle S.) ..... Conservateur +,
DESCRIPPES (Mme A.) ..... Conservateur
BOUVRESSE (Melle A.M.) ..... Bibliothécaire

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

+ Légion d'Honneur
O Officier
C Commandeur

A la Mémoire de mon Père

A ma Mère

A mon Mari

A mes Enfants

A mes Parents et Amis

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. VALETTE

- Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris
- Membre de l'Académie Nationale de Médecine

qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. QUEVAUVILLER

- Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

qui a bien voulu accepter de juger ce travail. En témoignage de notre reconnaissance pour son bienveillant accueil.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.L. PARROT

NOTRE MAITRE

- Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
- Biologiste des Hôpitaux

qui nous a inspiré et guidé de ses précieux conseils.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde admiration et l'expression de notre affectueuse reconnaissance pour son aide bienveillante.

A MONSIEUR V. HARLEY

- Pharmacien des Hôpitaux de Paris

En marque de notre profonde gratitude
pour le chaleureux accueil qu'il nous a
réservé dans son service et les précieux
conseils qu'il nous a donnés.

HISTORIQUE

I - Dès 1938, Jean-Louis PARROT met en évidence le comportement différent des individus vis-à-vis de l'agression à l'histamine : une dose qui ne détermine chez le sujet normal que de légers troubles peut provoquer chez l'asthmatique une crise d'asthme, chez le migraineux une crise de migraine. Pour que les manifestations allergiques se déclarent il faut donc que le sujet présente, comme le dit Jean-Louis PARROT, un type physiologique distinct de celui de l'individu normal. Cet auteur a défini le terrain allergique et le rôle primordial que joue l'histamine.

L'organisme est protégé contre l'histamine exogène. PARROT, GABE et HERRAULT (1947 a-b-c-) montrent que, chez le Cobaye, la dose qui provoque la mort de 50 p. 100 des animaux est environ de 250 mg de dichlorhydrate d'histamine par kg de poids corporel alors que cette dose demi-léthale est environ de 8 mg quand la même substance est injectée dans le péritoine. La dose demi-léthale devient sensiblement égale à 30 mg par kg quand le Cobaye reçoit l'histamine par voie gastrique après une ingestion de putrescine. Cette diamine agit comme compétiteur de fixation. La spermine agit de même, administrée au Cobaye par voie intra-veineuse, elle renforce et prolonge l'action de l'histamine sur le tonus de l'estomac. Des recherches postérieures ont montré que l'histamine est captée par divers organes notamment par l'intestin et le foie (PARROT, 1948).

L'histamine est retenue in vitro ~~dans~~ par le milieu intestinal. PARROT (1949) montre que la mucine capte l'histamine ; à la même époque, NEUGEBAUER et SCHMID (1949) observent par ultra-filtration une fixation d'histamine sur le suc gastrique de l'Homme. Il paraît vraisemblable que la mucine exerce cette action dans le tube digestif. COHEN (1953-1954), confirme ces résultats après expérimentation sur l'intestin grêle du Rat.

Les résultats précédents devaient conduire à chercher si le milieu intérieur n'était pas capable de retenir sous une forme inactive une partie de l'histamine qui lui est ajoutée. En 1947, BENDA et URQUIA montrent que certains sérums humains possèdent la propriété de protéger le Cobaye contre l'action toxique de l'histamine. Ces auteurs, en 1948, ont montré que l'injection sous-cutanée de 2 ml de sérum actif fait passer de 200 secondes à 900 secondes et plus le temps de protection aux aérosols d'histamine. Ces sérums possèdent un pouvoir histaminophylactique ou encore protecteur. Quand ces auteurs injectèrent 2 ml de sérum de malades asthmatiques en poussée, le Cobaye n'était plus protégé contre le bronchospasme dû à l'histamine. Beaucoup plus tard, ils montrèrent qu'il en était de même pour les sérums provenant de sujets urticariens, eczémateux ou migraineux.

Cette catégorie de sérums ne représenterait, d'après ces auteurs que 10 p. 100 seulement des individus en apparence bien portants.

II- PARROT, URQUIA et LABORDE (1951 a) ou BURTIN-LABORDE (1966), ont mis en évidence dans le sérum d'un Homme normal, sans atteinte allergique une propriété particulière : "le pouvoir histaminopexique".

In vitro, ce sérum est capable de fixer une fraction de l'histamine qui lui est ajoutée ; l'histamine libre est mesurée sur l'iléon isolé de Cobaye, il faut respecter les diverses précautions techniques, le pourcentage de fixation de l'histamine par le sérum est de 20 à 30 p. 100.

Un sérum normal diminue in vitro l'activité biologique de l'histamine. Il ne s'agit nullement d'une destruction de l'histamine, en effet l'amine masquée peut être mise en évidence :

a) l'amine récupère son activité si l'on ajoute un compétiteur de fixation tel que la putrescine ;

b) le dosage de l'histamine par la méthode de BARSOUM et GADDUM (1935) modifiée par CODE en 1937, permet de retrouver intégralement l'histamine ajoutée ;

c) il ne s'agit pas d'une diminution de sensibilité du test biologique sous l'influence du sérum, en effet, un équilibre de dialyse permet de mettre en évidence le déplacement de l'histamine vers les protéines du sérum (PARROT, URQUIA et LABORDE 1952). L'ultrafiltration permet de voir les mêmes résultats (PARROT et MORDELET-DAMBRINE 1961).

III - Au cours de l'accouchement, le pouvoir histaminopexique s'abaisse mais revient rapidement à sa valeur normale (VIGNES 1962, MORIN et HAMELIN 1963).

Chez les nourrissons, au cours de la première année, certains auteurs trouvent une histaminopexie très basse pour 89 p. 100 des 158 mesures effectuées (VIALATTE, REY, BRUNET et LEBEL 1962).

Chez l'enfant, jusqu'à l'âge de 15 ans, le pouvoir histaminopexique a une valeur normale, 4 p. 100 seulement ont une histaminopexie nulle alors qu'ils ne présentent aucun trouble allergique (CARRON, PELLERAT, JEUNE et MURAT 1957). JEUNE, CARRON, PELLERAT et MURAT (1959), RAHMAN (1963) donnent un pourcentage de 8 p. 100 d'histaminopexie dont la valeur est nulle ou faible.

La fraction protidique responsable de l'histaminopexie est une gamma-pseudo-globuline. Elle est isolée à partir d'un sérum normal, ou d'un sujet non allergique dont le pouvoir histaminopexique est égal ou supérieur à 20 p. 100, par précipitation acide à pH 5,2 après dilution au 1/15e. C'est la plasmapexine I. Elle représente 0,4 à 0,7 pour 1000 des protéines totales soit 1 p. 1000 des globulines totales (LABORDE, PARROT et SANDOR 1959).

Cette protéine particulière est capable de capter aussi d'autres substances biologiques telles que la putrescine (PARROT 1950), la 5-hydroxytryptamine (PARROT et FLAVIAN 1959), l'histidine, l'acétylcholine, l'ocytocine (FLAVIAN 1963).

IV - Le sérum provenant de malades atteints d'asthme typique ne réduit pas l'activité biologique de l'histamine. Il en est de même pour les sérums de malades atteints de rhume des foins, d'urticaire, d'eczéma constitutionnel, d'oedème de Quincke, de migraines typiques dont l'étiologie allergique ne fait aucun doute (PARROT, URQUIA et LABORDE 1951 b).

V - Le rhumatisme articulaire aigu abaisse l'histaminopexie sérique et cette maladie s'apparente aux manifestations allergiques. Le sujet présenterait une sensibilisation particulière à l'infection streptococcique mais il est difficile de dire si l'histaminopexie nulle traduit une cause ou une conséquence de la maladie de Bouillaud Il est intéressant de noter que le pouvoir histaminopexique tend à revenir à sa valeur normale quand la crise de rhumatisme articulaire aigu guérit sans séquelle cardiaque (DANELATOS 1955, PARROT, MOZZICONACCI, DANELATOS et LABORDE 1957, RAHMAN 1963).

Les malades atteints de goutte, de polyarthrite chronique évolutive, (PARROT, GALMICHE et SAINDELLE 1961), d'ulcère gastrique ou duodénal ont un pouvoir histaminopexique nul ; en dehors des crises, le pouvoir histaminopexique ne remonte pas à sa valeur normale (PARROT, LABORDE 1953, PARROT, LABORDE, DEBRAY et ROURE 1956).

PARROT, LABORDE, DEBRAY et GASTARD (1960) ont montré que les malades atteints de recto-colite hémorragique ont un pouvoir histaminopexique nul au moment des poussées évolutives mais que

celui-ci reprend une valeur normale en dehors des crises.

Le sérum d'un tel sujet allergique ne possède pas dans ses protéines la plasmapexine I ; par contre, le fractionnement à différents pH(LABORDE, PARROT et SANDOR 1959) permet de mettre en évidence

a) l'antipexine I à pH 6,5 capable d'inhiber la fixation de l'histamine par la plasmapexine I. C'est une alpha-globuline ou une bêta-globuline.

b) la plasmapexine II soluble à pH 5,2 est une gamma-globuline, elle capte l'histamine quand elle est isolée du sérum.

Il est à noter que certains sérums se sont montrés incapables de fixer l'histamine alors que l'interrogatoire de ces sujets ne permettait pas de conclure à une affection allergique. Certains de ces malades qui ont été suivis, ont présenté quelques temps après des manifestations allergiques telles que asthme, rhinite spasmodique, migraines, urticaire. On peut penser que le terrain allergique existait chez ces malades et qu'un facteur externe a été la cause déclenchante de leur maladie.

Les données cliniques au moins dans certains cas, plaident en faveur de l'hérédité du terrain allergique (HURIEZ, DESMONS, MARTIN et FOSSATI 1961 ; PARROT, SAINDELLE et SAYAG 1962).

VI - Les malades atteints d'insuffisance hépatique ont aussi un pouvoir histaminopexique sérique nul ; parfois même l'action de l'histamine sur l'iléon isolé de Cobaye se trouve augmentée en présence de ces sérums. Mais, l'étude de ceux-ci a permis de les différencier de ceux de malades présentant des affections allergiques (PARROT, MORDELET-DAMBRINE et LABORDE 1959).

Le fractionnement, aux différents pH, des sérums de sujets hépatiques permet de différencier cette catégorie de malades, des individus normaux ou allergiques ; en effet le précipité à pH 5,2 comme le surnageant possède un pouvoir histaminopexique nul ou, au plus, égal à 10 p. 100. Le précipité à pH 6,5 inhibe la captation de l'histamine par la plasmapexine I comme le fait un sérum allergique.

Sous l'influence d'une dialyse prolongée, l'histaminopexie du plasma humain normal atteint le sixième jour une valeur de 50 p. 100. Le sérum allergique au contraire reste les 3 premiers jours dépourvu de pouvoir histaminopexique puis capte progressivement l'histamine pour atteindre la même valeur de 50 p. 100 mais seulement au bout du 9e jour (PARROT, URQUIA et LABORDE 1952 a). Soumis à la même épreuve, le sérum des malades atteints d'insuffisance hépatique n'a acquis au bout de 9 jours aucun pouvoir histaminopexique.

VII - Les sérums de différentes espèces animales captent <u>in vitro</u> l'histamine. Il en est ainsi pour le Cobaye, le Rat, la Souris, le Chien, le Chat, le Lapin, le Cheval, la Grenouille, la Perche. Les sérums d'Anguille et de Mouton, ne semblent pas capter l'histamine (PARROT, URQUIA et LABORDE 1952 b).

Des études complémentaires faites par GRANDADAM (1956) ont confirmé ces résultats chez le Cheval, le Boeuf, le Chien. Cet auteur a montré que le pouvoir histaminopexique disparaît chez ces espèces quand les animaux sont atteints d'asthme ou d'eczéma.

VIII.- D'autres recherches entreprises par PARROT, LEBEL, SAINDELLE et TAZI (1964) ont montré que dans le sang, le sérum n'est pas seul capable de fixer l'histamine mais que les globules rouges eux aussi présentent la même propriété. Dans l'état actuel des travaux, il semble qu'il n'y ait aucune différenciation dans la captation de l'histamine par les globules rouges, que ceux-ci proviennent d'un sujet normal ou allergique.

DIVISION

Nous nous proposons dans ce travail de montrer l'influence des ions minéraux et en particulier celle du potassium, du calcium et du magnésium sur l'histaminopexie sérique. Cette étude comporte différentes étapes :

Un inhibiteur diffusible limite la captation de l'histamine par le sérum, il semble que ce soit le potassium puisque ce cation inhibe l'histaminopexie sérique in vitro et in vivo.

In vitro, la présence d'ions minéraux en particulier le calcium ou le magnésium est indispensable pour que l'histaminopexie de la plasmapexine I se manifeste.

Nous avons été amenés à étudier in vivo et in vitro l'influence des hormones surrénales et en particulier des hormones minéralo cortico-surrénales sur le pouvoir histaminopexique. Les hormones gluco-surrénales modifient, elles aussi, le pouvoir histaminopexique, et ce fait pose un problème.

In vitro, la fixation des cations minéraux sur les fractions protidiques du système histaminopexique modifie leurs propriétés. Par action du chlorure de potassium, un sérum humain normal ne capte plus l'histamine et les fractions caractéristiques d'un sérum allergique ont pu être mises en évidence sur l'intestin isolé de Cobaye. Inversement, le chlorure de calcium sur un sérum allergique permet de faire apparaître la captation de l'histamine et la fixation carac-

téristique d'un sérum normal peut être mise en évidence par le test pharmacologique.

In vivo, nous avons étudié les modifications du pouvoir histaminopexique après injection de chlorure de potassium chez le Rat normal et parallèlement, nous avons montré le rôle des ions calcium et magnésium chez le Rat surrénalectomisé et castré dont le sérum présente une histaminopexie nulle.

Nous avons cherché à appliquer ces résultats en thérapeutique humaine, en particulier chez les malades asthmatiques. Nous avons essayé de définir les conditions optimales pour obtenir, par perfusion de sels de calcium et de magnésium, les meilleurs résultats cliniques.

TECHNIQUES

I Détermination du pouvoir histaminopexique

Au cours de ce travail, nous avons utilisé différentes techniques et en tout premier lieu celles qui déterminent le pouvoir histaminopexique, et qui permettent de le mesurer (tableau I).

Le pouvoir histaminopexique peut être évalué sur le sérum ou le plasma mais le choix de l'anticoagulant est important ; le citrate ou le fluorure de sodium est à proscrire car il est toxique sur l'iléon isolé de Cobaye ; le seul anticoagulant qui ne perturbe pas le résultat est l'héparine. Il faut effectuer le prélèvement de sang avec le minimum de ce polyoside aminé car l'héparine elle-même capte l'histamine (PARROT et LABORDE 1951).

Le sérum doit être séparé le plus tôt possible soit après centrifugation, soit après exsudation du caillot. Il est inutile que le sujet soit à jeun.

Technique pharmacologique

La méthode pharmacologique est celle qui a permis de mettre en évidence le pouvoir histaminopexique, c'est une technique commode qui s'adapte à la routine et à la recherche dans un laboratoire de physiologie (LABORDE, PARROT et URQUIA 1953 ; BURTIN-LABORDE 1966).

Principe

Si on fait agir sur l'intestin isolé de Cobaye un mélange

TABLEAU I

Détermination du pouvoir histaminopexique

ou Caractérisation de la plasmapexine I

Différentes méthodes

TECHNIQUES	REFERENCES
Pharmacologique	
Appareil manuel	LABORDE, PARROT et URQUIA, 1953
Appareil automatique	FLAVIAN, VASSEUR et PARROT, 1961 CRAPS et INDERBITZIN, 1957
Physiques	
A - Equilibre de dialyse avec dosage de l'histamine par	
a) technique biologique	PARROT, URQUIA et LABORDE, 1952
b) spectrophotométrie	KLAMERTH, 1955
c) colorimétrie	PARROT, FLAVIAN et THOUVENOT, 1957 PARROT et LABORDE, 1961 LOISY, PRADON-VALLANCY et VARENNES, 1964
d) radioactivité	PARROT, FLAVIAN, BONET-MAURY et PROVOST 1962
B - Ultrafiltration	NEUGEBAUER et SCHMID, 1949 PARROT et MORDELET-DAMBRINE, 1961
C - Ultracentrifugation	WALLENFELS KERP et SUND, 1958
D - Filtration sur séphadex	CERHOVA et CERNIK, 1966
E - Tension superficielle (sur sérum animal)	GRANDADAN, 1959
Sérologique	MIKOL, RENOUX et MERKLEN, 1961 PARROT, LABORDE et LEBEL, 1963

composé d'histamine et de sérum normal dialysé, une partie de l'histamine se trouve liée à la plasmapexine I et ne peut atteindre les récepteurs pharmacologiques, l'autre reste libre et fait contracter l'iléon ; c'est cette contraction que l'on mesure. Le pouvoir histaminopexique du sérum est le pourcentage d'histamine liée relativement à l'histamine totale dans les conditions de concentration qui vont être déterminées.

La méthode est facile mais il faut respecter les différentes modalités du dosage.

1) Les cobayes

Les animaux utilisés sont des mâles dont le poids est compris entre 250 et 400 g. Le régime des cobayes est composé de son et d'avoine avec une quantité de chou voisine de 30 g par animal et par jour. L'animal peut avoir un régime varié, mais il faut que celui-ci soit légèrement subcarencé en acide ascorbique afin d'augmenter la sensibilité de l'iléon à l'histamine (PARROT et RICHET 1945).

Il est préférable de mettre le Cobaye à jeun quelques heures avant le sacrifice.

Au cours de l'hiver, la sensibilité absolue à l'histamine des iléons isolés de Cobayes peut devenir extrêmement variable pendant la durée de la même expérience. Cette absence de fidélité du test empêche toute détermination du pouvoir histaminopexique.

2) Le liquide de Tyrode

L'iléon isolé de Cobaye baigne dans du liquide de Tyrode ainsi composé en g/1000 ml d'eau.

Cl_2Mg	0,1
Cl_2Ca	0,2
ClK	0,2
ClNa	8
CO_3HNa	1

Ces proportions doivent être respectées. L'eau utilisée doit être de préférence de l'eau distillée ; l'eau déminéralisée est à proscrire ; l'eau de ville peut parfois donner de très bons résultats, mais sa composition étant variable, il est préférable d'utiliser une eau de composition stable.

Le liquide de Tyrode utilisé ne contient pas de glucose. Parfois, la sensibilité de l'iléon de Cobaye à l'histamine est faible : une addition de glucose de 0,25 g par litre permet alors de travailler. Si des contractions spontanées apparaissent, celles-ci peuvent être supprimées si l'on ajoute au liquide de Tyrode glucosé, du sulfate d'atropine à la concentration de $0,5 \times 10^{-7}$; à cette concentration il n'y a pas de diminution de la sensibilité de l'intestin isolé à l'histamine.

Les sels de calcium et de magnésium s'hydratent très rapidement ; aussi est-il préférable de préparer des solutions concentrées de titre connu pour préparer la solution de Tyrode.

3) Le sérum ou le plasma

Le sérum ou le plasma doit être soumis à une dialyse de 24 heures. Les substances actives sur l'iléon isolé de Cobaye sont ainsi éliminées. Pour cela, 1 ml de sérum ou de plasma est mis, dans un sac de collodion, à dialyser contre 150 ml de solution de chlorure de sodium à 9 p. 1000. La solution extérieure est changée trois fois dans les 24 heures.

Après 24 heures, le contenu du sac (en collodion) est prélevé et le volume est complété à 10 ml par du liquide de Tyrode. Le sérum ou le plasma, ainsi dialysé, est dilué au 1/10e.

On peut déterminer le pouvoir histaminopexique d'un sérum en effectuant la préparation de la plasmapexine I par précipitation à pH 5,2, après dilution.

Le précipité provenant d'un ml de sérum est redissout dans 10 ml de liquide de Tyrode. On a ainsi l'équivalent du sérum dilué au 1/10e contenant la totalité de la substance histaminopexique quand elle existe. La solution au 1/10e peut être conservée au moins une dizaine de jours dans le réfrigérateur à + 4°C.

Quand le sang est hémolysé, il est possible cependant de mesurer le pouvoir histaminopexique du sérum à condition de vérifier que le sérum n'a pas d'action propre ; celle-ci pourrait être due à la libération du potassium des globules. Cependant les résultats obtenus avec les sérums hémolysés ne semblent pas significativement différents de ceux qui sont obtenus avec des sérums non hémolysés.

4) L'appareil à organe isolé

Le bac à organe isolé est une cuve munie d'une résistance chauffante ; un thermostat règle la température à 37°C ± 0,5 et une agitation permanente maintient la température homogène. La température du bain peut être comprise entre 33°C et 39°C ; ce qui importe, c'est la stabilité de la température pendant toute l'expérience. A basse température, les contractions sont amples et lentes, aux températures élevées les contractions sont faibles et rapides.

L'organe isolé baigne dans un tube contenant environ 10 ml de Tyrode dans lequel barbotte de l'air ou de l'oxygène (ou encore un mélange d'oxygène et de CO_2).

L'inscription des contractions se fait sur un cylindre enfumé qui tourne à la vitesse de 0,64 mm par seconde. L'inscription des contractions est frontale. La tension exercée sur l'iléon est de 2g.

Le coefficient d'amplification du levier du style inscripteur est de 15 environ. Après chaque contraction, il faut laver abondamment l'iléon 6 à 7 fois avec approximativement 10 ml de Tyrode, de telle façon que l'iléon revienne à la ligne de base. La réserve de Tyrode doit être conservée à la même température que celle du bain à organe isolé.

5) La gamme d'histamine

La gamme d'histamine se fait dans la solution de Tyrode à partir d'une solution de dichlorhydrate d'histamine à 100 µg par ml. Cette solution peut être conservée à 4°C pendant plusieurs jours. Il est préférable de préparer la gamme d'histamine chaque jour qu'une expérience à lieu.

A partir de la solution à 100 µg/ml on prépare une solution à 5 µg/ml qui sert à faire les différents tubes de la gamme (tableau II).

TABLEAU II

Gamme d'histamine

en µg/ml. de dichlorhydrate d'histamine	4	3	2	1,5	1	0,8	0,5	0,4
solution à 5 µg/ml	8	6	8	3	4	1,6	1	1,6
Solution de Tyrode	2	4	12	7	16	8,4	9	18,4

6) Prélèvement et montage de l'iléon

Le cobaye est sacrifié par coup sur la tête et il est saigné par section des carotides. Après laparotomie médiane on prélève avec précaution l'iléon immédiatement, en amont d'une petite protubérance peu vascularisée, sur une longueur de 6 à 8 cm ; on met l'anse prélevée tout de suite dans du liquide de Tyrode à 37°C. On enlève le fragment de mésentère attenant sans jamais tirer sur l'iléon et l'on coupe des fragments de 3 cm de long qui serviront à travailler. On lave la lumière de l'intestin avec du liquide de Tyrode à la température de 37°C et l'on monte l'iléon le plus rapidement possible en faisant bien attention de ne pas le léser. On peut pratiquer une entaille lorsque l'iléon est attaché afin de laisser écouler les sécrétions intestinales qui se forment. Il faut de toute façon au cours de ces opérations éviter de laisser l'iléon trop longtemps à l'air.

On peut commencer à travailler immédiatement ou, ce qui est souvent préférable, attendre 15 à 30 minutes.

Il est possible de travailler avec un morceau d'iléon conservé au réfrigérateur à + 4° C dans du liquide de Tyrode. L'iléon peut être utilisé ainsi 24 ou 48 heures après le sacrifice de l'animal.

7) Techniques des essais

Il faut travailler très régulièrement au chronomètre en déclenchant une contraction toutes les 90 ou 120 secondes. Le niveau du liquide de Tyrode dans lequel baigne l'organe doit toujours être le même lors de chaque essai. L'iléon ainsi stimulé peut travailler de 4 à 5 heures. Les prises d'essais sont d'un demi-millilitre. On détermine la sensibilité absolue de l'intestin puis la sensibilité différentielle pour deux doses d'histamine différentes de 10 p. 100. La différence en hauteur des deux contractions doit être au minimum de 1 cm sur l'inscription. La sensibilité différentielle n'est pas tout à fait stable ; au cours de l'expérience la sensibilité absolue augmente et la sensibilité différentielle se déplace vers les faibles doses. Les comparaisons doivent donc se faire de proche en proche.

Composition des lots d'expérience.

Les lots sont constitués de la manière suivante :

Témoin d'histamine : 0,5 ml de la solution à x µg/ml soit ~~en concentration~~ $\frac{X}{2}$ en quantité

Tube d'expérience : 0,5 ml de la solution ainsi composée :

1 ml de sérum dialysé et dilué au 1/10e

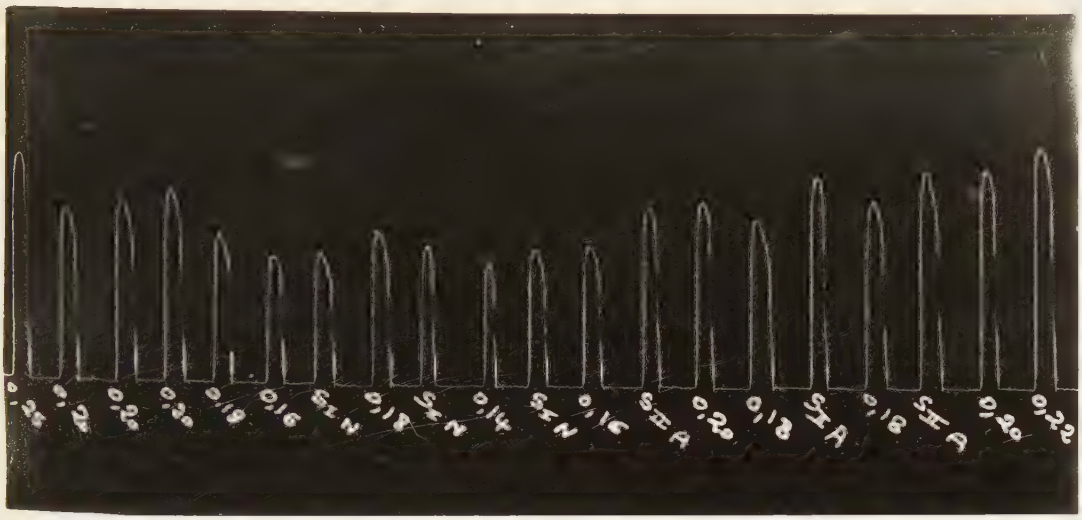
1 ml de la solution de dichlorhydrate d'histamine 2 x/ml

Dans ce 0,5 ml de solution, le sérum est dilué au 1/20e et la quantité d'histamine est la même que dans le témoin d'histamine soit $\frac{x}{2}$.

La recherche d'une sensibilité différentielle est le point capital dans la mesure du pouvoir histaminopexique.

Pouvoir histaminopexique du S_I : 20 p. 100 sérum Normal

Pouvoir histaminopexique du S_{II}: 0 p. 100 sérum Allergique



Le pouvoir histaminopexique représente le pourcentage d'histamine fixée sur le sérum (fig. 1).

Avec un sérum de sujet normal, la contraction obtenue est inférieure à celle qui est obtenue avec la solution d'histamine seule à même concentration ; le sérum capte l'histamine. Il n'en est pas de même pour un sérum de malade allergique, la contraction obtenue avec celui-ci est égale à celle de l'histamine seule à même concentration ; le sérum ne capte pas l'histamine.

Cette technique a été utilisée par de nombreux auteurs. Le nombre des déterminations ainsi effectuées est considérable.

Aux résultats de notre laboratoire nous avons joints les résultats publiés par différents auteurs (ABDEL-MAGUID et BOULOS 1961 ; BERNARD, MATHE et ISRAEL 1957 ; BOCQUENTIN-BERNARD 1955 ; BODIN 1955 ; BONNET et NEPVEUX 1963 ; BOTEY-ESTAPE 1962 ; BOUR et MELHEN 1962 ; CARRE 1962 ; CARRON, PELLERAT, JEUNE et MURAT 1957 ; CARTIER 1960 ; COULLAUD et LEVEQUE 1965 ; DANELATOS 1955 ; DUTREM et BOTEY 1961 ; GENEVRIER, MICHELET, CLAUDE et TOUTEE 1960 ; GRILLAT, SIMON, MARCHAL, KIFFER et ARNOULD 1961 ; HAMELIN, MORIN, CHOUKROUN et LEBEL 1964 ; HURIEZ, DESMONS, AGACHE, MARTIN, BAELDEN et DUQUESNE 1963 ; LOISY, PRADON-VALLANCY et VARENNE 1964 ; RAHMAN 1963 ; SUCHET 1959 ; TAPPEINER, THALER et WODNLANSKY 1962 ; VIALATTE, REY, BRUNET et LEBEL 1962 ; WODNLANSKY 1965) (tableau III).

L'histaminopexie a été confirmée par CODE (1962). Au cours d'une contraction histaminique soutenue de l'iléon isolé de Cobaye, cet auteur a ajouté du sérum provenant d'un sujet non allergique et il a observé une diminution de cette contraction.

WODNLANSKY (1961) et (1965) a démontré la reproductibilité des résultats en effectuant la détermination du pouvoir histaminopexique en test aveugle (étude faite sur 500 sérums mesurés par 3 personnes différentes).

Le pouvoir histaminopexique peut être évalué sur l'appareil automatique à organe isolé tel que l'a montré FLAVIAN, VASSEUR et PARROT (1961).

TABLEAU III

HISTAMINOPEXIE SERIQUE CHEZ L'HOMME : METHODE PHARMACOLOGIQUE

(Mesures effectuées dans notre laboratoire et résultats de la littérature, 9665 sérums)

	Nombre	Histaminopexie sérique < 10	
		Nombre	Pourcentage
Normaux	2 137	215	10,06
Asthme	1 677	1 482	88,37
Rhinite allergique	208	187	90,67
Urticaire	603	564	93,53
Oedème de Quincke	114	102	89,47
Migraine	418	372	88,99
Eczéma (en général)	394	328	83,24
Eczéma constitutionnel	240	216	90,00
Eczéma de contact	101	53	52,47
Dermatoses réputées allergiques	444	373	84,01
Rhumatisme articulaire aigu	63	61	96,82
Ulcère gastro-duodénal	274	215	78,46
Recto-colite hémorragique	79	71	89,87
Purpura	236	184	77,96
Psoriasis	88	50	56,81
Dermatoses réputées non allergiques	189	43	22,75
Silicose	51	30	58,82
Uvéite	104	66	63,46
Divers	2 245	1 036	46,14

Il est à noter que CRAPS et INDERBITZIN (1957) n'ont pas retrouvé le pouvoir histaminopexique du sérum sur l'appareil automatique, mais les sérums que ces auteurs avaient utilisés possédaient une action propre qui pouvait masquer l'histaminopexie.

Techniques physiques

Si la méthode pharmacologique est le plus souvent utilisée, de nombreuses techniques physiques viennent confirmer les résultats obtenus par celle-ci.

A - Equilibre de dialyse

Si, de part et d'autre d'une membrane semi-perméable l'histamine est à la même concentration et qu'à l'intérieur se trouve un sérum normal, l'histamine se déplace vers le compartiment intérieur. La concentration de l'histamine reste la même si le sérum présent à l'intérieur de la membrane est celui d'un sujet allergique. L'équilibre est atteint au bout de 4 heures avec un sac de collodion. Le déplacement D de l'histamine est ainsi calculé :

$$D = 100 \frac{I - E}{E}$$

I = concentration de dichlorhydrate d'histamine dans le compartiment intérieur comprenant l'histamine libre et éventuellement l'histamine liée.

E = concentration de l'histamine à l'extérieur du sac c'est-à-dire l'histamine libre.

Pour un sérum normal, le déplacement D peut atteindre 50 pour 100, il est nul pour le sérum d'un malade allergique.

Différentes méthodes permettent de déterminer les concentrations finales de l'histamine.

a) dosage biologique

Il s'agit de mesurer directement sur l'iléon isolé de Cobaye l'histamine du compartiment intérieur et celle du compartiment extérieur en prenant soin de diluer suffisamment la solution intérieure afin d'annuler l'histaminopexie éventuelle du sérum. Toute cause d'erreur par défaut qui serait due à l'histaminopexie est donc évitée. Le bilan

de l'histamine totale montre qu'il n'y a pas eu destruction au cours de l'expérience puisque nous retrouvons l'histamine initialement ajoutée (PARROT, URQUIA et LABORDE 1951 b). Une faible quantité d'histamine peut se fixer sur la membrane, il est facile de la mettre en évidence soit par colorimétrie, soit par titrage biologique.

b) dosage colorimétrique

La méthode utilisée pour doser l'histamine est celle de ROSENTHAL et TABOR (1948) modifiée par THOUVENOT, FLAVIAN et WEBER (1957). On évalue au colorimètre la coloration rose obtenue en milieu alcalin par copulation de l'histamine avec le chlorure de diazonium de la paranitraniline.

Cette méthode est utilisée pour les équilibres de dialyse effectués avec des globulines plasmatiques. Pour les équilibres de dialyse effectués sur sérum, de nombreuses purifications sont nécessaires (PARROT, LABORDE, NICOT et FLAVIAN 1961).

c) dosage spectrophotométrique

KLAMERTH (1955) dose l'histamine du compartiment intérieur et extérieur au spectrophotomètre à 211, 5 mμ et conclut à une liaison entre gamma-globulines et histamine lors de l'équilibre de dialyse.

d) dosage de la radioactivité

Lorsque pour l'équilibre de dialyse on utilise de

l'histamine marquée C^{14} sur le carbone 2, la radioactivité bêta mesurée au terme de l'équilibre permet de doser l'histamine (PARROT, FLAVIAN, BONNET-MAURY et PROVOST 1962).

B - Ultrafiltration

Si nous ajoutons de l'histamine à du sérum humain normal et que l'on soumette ce mélange à l'ultrafiltration, le dosage de l'histamine dans le résidu d'ultrafiltration et dans l'ultrafiltrat de ce sérum montre qu'une fraction de l'histamine ne traverse pas l'ultrafiltre. Quand cette même expérience est faite avec le sérum d'un malade allergique, la concentration de l'histamine est la même de part et d'autre de l'ultrafiltre. L'appareil à ultrafiltration utilisé est celui de BAUDOUIN et LEWIN (1927) modifié par LEWIN, GHATA et AZERAD (1956). L'ultrafiltration se fait sur une membrane de papier filtre collodionné de 2 cm de diamètre appliquée sur un disque de verre frité. La pression supplémentaire exercée sur la surface du liquide est de 2 atmosphères. La durée de l'ultrafiltration est de 15 à 24 heures. Elle est arrêtée lorsque la moitié environ du liquide sérique a traversé l'ultrafiltre. Le sérum humain est ultrafiltré à la température du laboratoire.

Au terme de l'ultrafiltration, l'histamine est dosée dans les deux fractions du sérum soit après simple dilution du liquide au 1/200e, soit après extraction suivant la technique de BARSOUM et GADDUM (1935) modifiée par CODE (1937), sur l'intestin isolé de Cobaye.

Nous comparons la concentration de l'histamine dans

l'ultrafiltrat et dans l'autre fraction du sérum ; celle de l'ultrafiltrat représente la phase libre, soit L sa concentration, celle de l'autre fraction de concentration T représente la somme de la phase libre et de la phase fixée ; la concentration de l'histamine fixée, est : T - L

Nous avons calculé la concentration C d'histamine fixée en pourcentage de la concentration d'histamine libre :

$$C = \frac{T - L}{L} 100$$

L'intérêt particulier de l'ultrafiltration est de permettre de travailler sur le sérum non dilué (la solution d'histamine est ajoutée sous un volume de 0,1 ml pour un volume de 5 ml de sérum). Il est intéressant de pouvoir respecter les concentrations normales des sels minéraux sériques (tableau IV). Les résultats obtenus sont en accord avec les résultats donnés par la méthode pharmacologique.

TABLEAU IV

POUVOIR HISTAMINOPEXIQUE INNE

SERUM HUMAIN ADDITIONNE DE DICHLORHYDRATE D'HISTAMINE

(PARROT et MORDELET-DAMBRINE 1961)

Noms	Sexe et Age		Origine ou Diagnostic	Q µg/ml	dichl. d'hist. µg / ml L	T	C	Pouvoir histamino-pexique pharmacol.
DEH...	M	45	Addison	50	40	40	0	0
F.....	F	28	Asthne		50	50	0	0
DEL...	M	75	Purpura		50	50	0	0
M.....	M	28	Eczéma		48	50	4	0
P.....	M	30	Banque du sang		40	48	20	20
B.....	M	27			40	50	25	30
J.....	M	20			27	40	48	30
37 571	M	25		0,3	0,18	0,28	55	20
6 750	M	28			0,20	0,34	70	20

Q = concentration du dichlorhydrate d'histamine ajouté au sérum.

L = concentration de l'histamine dans l'ultrafiltrat.

T = concentration de l'histamine dans l'autre fraction du sérum.

C = pourcentage du rapport de la concentration de l'histamine fixée à celle de l'histamine libre :

$$C = 100 \frac{T - L}{L}$$

C - Ultracentrifugation

Lorsque l'on soumet un sérum normal additionné d'histamine à l'ultracentrifugation (40 000 tours par minute) pendant 8 heures à 0°C, l'histamine liée est entraînée avec les protéines (WALLENFELS, KERP et SUND 1958). Ces auteurs dosent l'histamine libre dans le surnageant et calculent la quantité liée. Ils déterminent ainsi la capacité histaminopexique des sérums humains normaux. Pour un sérum provenant d'un sujet allergique aucune quantité d'histamine n'est entraînée par les protéines.

D - Filtration sur échangeur d'ion

CERHOVA et CERNIK (1966) ont mis en évidence le pouvoir histaminopexique en faisant passer un mélange de sérum et d'histamine sur une colonne de séphadex G 25. Les protéines d'un sérum provenant d'un sujet sain entraînent avec elles une grande partie de l'histamine tandis que l'histamine ajoutée au sérum d'un malade allergique est en grande partie retenue par le séphadex.

E - Modification de la tension superficielle

GRANDADAM (1959) a établi chez le Cheval et le Mouton, une relation entre le pouvoir histaminopexique du sérum et les variations de sa tension superficielle étudiée dans certaines conditions. La mise en solution de sérum dialysé imbibé sur un papier Arche, dans l'eau, entraîne une baisse rapide de la tension superficielle du liquide. La chute progressive de la tension superficielle est mesurée par la méthode classique de la lame plongeante ; une autre mesure est effectuée lorsque le sérum à étudier est mis, non plus dilué dans l'eau distillée, mais dans une solution de dichlorhydrate d'histamine. Les résultats permettent de conclure que la surface inscrite par la courbe de tension superficielle sérum-eau distillée est propre à chaque sérum, la surface inscrite par la courbe de tension superficielle sérum-solution d'histamine est toujours supérieure et ceci d'autant plus que le pouvoir histaminopexique est plus élevé.

Technique sérologique

MIKOL, RENOUX et MERKLEN (1961) ont mis au point une technique originale d'agglutination des particules de polystyrène DOW mises en contact avec une solution de dichlorhydrate d'histamine, puis soumises à l'action de dilutions progressives du sérum à étudier. La lecture d'une éventuelle agglutination des particules de latex chargées d'histamine se fait après chauffage à 56°C pendant 2 heures et après contact de vingt-quatre heures suivi de centrifugation.

Dans les tubes d'expérience où il y a agglutination, de gros agrégats blancs sont en suspension dans un liquide clair. Les tubes où il n'y a pas d'agglutination ont un aspect trouble. Le tube témoin présente un aspect identique.

Les sérums humains normaux, qui contiennent la plasmapexine I, agglutinnent la préparation latex-histamine. Il n'en est pas de même pour le sérum provenant d'un malade allergique ; dans ce cas aucune agglutination ne se produit. HURIEZ, DESMONS, AGACHE, BAELDEN, MARTIN et FOSSATI (1962) ont confirmé ces résultats en dermatologie. PARROT, LABORDE et LEBEL (1963) ont utilisé le polystyrène-latex DIFCO (Bacto-latex 0,81) et ont obtenu les mêmes résultats. Ces auteurs ont observé une bonne corrélation entre les résultats de cette technique et les résultats obtenus pas la méthode pharmacologique. Cette technique

est fréquemment employée ; elle offre l'avantage d'être rapide et facile à réaliser mais elle ne peut traduire l'évolution du traitement des malades allergiques quand ceux-ci sont traités par un mélange de gamma-globulines ou de gamma-globulines additionnées de dichlorhydrate d'histamine, leur pouvoir histaminopexique étant thermolabile.

De nombreux auteurs adoptent cette méthode sérologique qui permet de mettre en évidence la plasmapexine I présente dans le sérum de sujets normaux ou de malades non allergiques (BONNET et NEPVEUX 1964 ; HAMELIN et BURDET 1962 ; HURIEZ, DESMONS, AGACHE, BAELDEN et DUQUESNE 1964 ; PALMA CARLOS et AZERA 1964 ; RENOUX 1962).

Nous rassemblons dans le tableau V nos résultats et ceux de la littérature. Le tableau III et le tableau V traduisent le pouvoir histaminopexique de nombreux sérums d'origine humaine très variée. Il est à remarquer que les résultats obtenus par la méthode pharmacologique et les résultats donnés par la méthode sérologique traduisent les mêmes pourcentages de la valeur de P_I pour les différents sérums étudiés. Ces observations confirment la corrélation entre les résultats obtenus par les deux méthodes.

Toutes ces méthodes mettent en évidence la présence ou l'absence d'une propriété particulière du sérum humain ou animal due à la présence ou à l'absence de la plasmapexine I. Les résultats sont homogènes et permettent de montrer les cor-

TABLEAU V

HISTAMINOPEXIE SERIQUE CHEZ L'HOMME : METHODE SEROLOGIQUE

(mesures effectuées dans notre laboratoire et résultats de la littérature, 1358 sérums).

	Nombre	Séroagglutination ≤160	
		Nombre	Pourcentage
Normaux	129	28	21,70
Asthme	173	139	80,34
Rhinite allergique	12	12	100
Urticaire	72	60	83,33
Oedème de Quincke	53	47	88,67
Migraine	201	164	81,59
Eczéma (en général)	50	28	56,00
Eczéma constitutionnel	74	69	93,24
Eczéma de contact	122	62	50,81
Ulcère gastro-duodénal	4	4	100
Recto-colite hémorragique	5	5	100
Purpura	24	15	62,50
Dermatoses réputées non allergiques	83	16	19,15
Silicoses	23	17	73,91
Uvéites	5	2	40,00
Divers	328	184	56,09

rélations qui existent entre ces différentes méthodes, seul le chiffre exprimant le résultat est différent d'une technique à l'autre.

Dans l'exposé de ce travail, les valeurs du pouvoir histaminopexique seront données en pourcentage d'histamine fixée sur le sérum, puisque les résultats proviennent de la méthode pharmacologique.

II Dosage de l'histamine sérique

La méthode que nous employons est celle de BARSOUM et GADDUM (1935) modifiée par CODE (1937).

Les matières protéiques sont précipitées par l'acide trichloracétique à 10 p. 100. A un volume de sérum, immédiatement séparé après le prélèvement, on ajoute un volume et demi de la solution d'acide trichloracétique. En milieu acide, l'histamine est stable et l'extrait ainsi préparé peut être conservé plusieurs jours. Le mélange de sérum et d'acide trichloracétique est filtré dans un ballon à fond rond et à long col. Le précipité est soigneusement lavé à l'acide trichloracétique. On ajoute alors 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique fumant et l'on soumet ce mélange à l'ébullition pendant 1 h 30 mn. L'histamine présente sous forme de sels, est transformée en dichlorhydrate d'histamine. Il est indispensable de vérifier qu'il y ait toujours du liquide dans le ballon. Au terme de l'ébullition, le résidu est placé dans une capsule à fond rond, on ajoute 3 fois 10 ml d'alcool éthylique absolu pendant que le résidu est soumis à dessication sur bain-marie bouillant. Cette addition d'alcool a pour but d'éliminer les traces d'acide chlorhydrique sous forme de chlorure d'éthyle très volatile. Le dichlorhydrate d'histamine ainsi formé est stable.

Au moment du dosage biologique, l'extrait est repris par fraction de 2 ml d'H_2O distillée et neutralisé par de la soude décinormale jusqu'à ce que le volume obtenu soit égal au

volume initial du sérum sur lequel a été faite l'extraction. Le dosage biologique s'effectue directement sur l'iléon isolé de Cobaye comme il a été décrit au "paragraphe histaminopexie."

III <u>Détermination de la kaliémie par photométrie de flamme</u>

A de faibles concentrations, bien définies pour chaque substance, l'intensité de rayonnement émis est proportionnelle à la concentration de l'élément en solution à doser présent dans la flamme.

Le dosage est effectué sur plasma dilué au 1/100e. La dilution a pour but d'éliminer l'action perturbatrice des protéines. Le photomètre étant réglé à la longueur d'onde caractéristique du potassium (690 mμ), on effectue l'étalonnage de l'appareil en prenant 3 solutions de concentration connue qui encadrent les valeurs possibles de la kaliémie plasmatique puis la solution à doser est pulvérisée dans la flamme. On recommence 3 fois les mesures et on effectue la moyenne des lectures faites sur galvanomètre.

RESULTATS

Depuis une quinzaine d'années, donc, plusieurs auteurs ont mis en évidence le pouvoir histaminopexique sérique, par différentes méthodes ; de nombreux auteurs ont confirmé ces techniques ; il nous a paru intéressant d'étudier le rôle joué par certains cations minéraux sur l'histaminopexie sérique et c'est le sujet du présent travail.

Nous avons d'abord établi in vitro et in vivo, l'influence de l'ion potassium sur le pouvoir histaminopexique puis le rôle du calcium et du magnésium. Ces expériences nous ont conduit à envisager le rôle de ces cations sur les protéines du système histaminopexique.

Chapitre I

L'inhibiteur sérique étudié in vitro, son identification avec le potassium.

Les globulines captent l'histamine qu'elles soient extraites d'un sérum normal ou d'un sérum de sujet allergique. La préparation des globulines obtenue par précipitation permet de mettre en évidence une captation qui est de l'ordre de 20 à 30 p. 100. Une dialyse prolongée de 6 jours augmente le pouvoir histaminopexique de ces globulines qui atteint la valeur de 30 à 40 p. 100.

Un sérum humain normal dans les conditions standard, capte 20 à 25 p. 100 environ. Si on soumet ce sérum à une dialyse de 6 jours, le pouvoir histaminopexique augmente et atteint 30 p. 100 environ. Cette même valeur est obtenue avec un sérum provenant d'un sujet allergique, mais pour obtenir cette valeur, il faut soumettre le sérum à une dialyse de 9 jours.

La dialyse du sérum ou des globulines sur une solution de chlorure de sodium à 9 p. 1000 fait accroître ou même apparaître le pouvoir histaminopexique comme si cette opération avait éliminé un inhibiteur diffusible normalement présent dans le sérum ou dans les gamma-globulines (PARROT, URQUIA et LABORDE 1952 b).

D'autre part, un excès d'inhibiteur sérique semblait

capable d'expliquer l'absence de pouvoir histaminopexique dans certains cas puisque, si l'on soumet alors le sérum à une dialyse prolongée, on voit apparaître puis s'accroître le pouvoir histaminopexique qui atteindra une valeur limite.

Ces expériences ont été faites sur les sérums de malades allergiques (PARROT, URQUIA et LABORDE 1952), chez le Rat surrénalectomisé (PARROT et LABORDE 1952), ou hypophysectomisé (TUCHMANN-DUPLESSIS, PARROT et LABORDE 1954), chez le Cobaye carencé en acide ascorbique (PARROT et LABORDE 1953).

Nous avons étudié l'activité inhibitrice dans les dialysats des sérums qui acquéraient un pouvoir histaminopexique afin d'identifier la ou les substances responsables de cette action.

Un millilitre du sérum de sujet allergique, dont le pouvoir histaminopexique est nul, est dialysé dans un sac de collodion sur 500 ml d'eau distillée ; ce volume est changé 2 fois par jour pendant 3 jours. Le volume final obtenu est de 3 litres. Il est réduit par ébullition à 1 ml. Cette solution saline isotonique fait disparaître complètement le pouvoir histaminopexique d'un sérum humain normal. Une cinétique est à observer dans ce phénomène. En effet, l'inhibition complète du pouvoir histaminopexique n'est totale qu'après un délai de 20 mn. Aussi tous nos essais sont faits après 20 mn de contact.

Voici un tableau récapitulatif (tableau VI) qui permet de mettre en évidence l'action inhibitrice du dialysat de sérum évaporé.

TABLEAU VI

POUVOIR INHIBITEUR DU DIALYSAT SERIQUE

Composition des lots (en ml) qui permettent de mettre en évidence l'histaminopexie en comparant A et B et son inhibition C. La solution d'histamine et la dilution du sérum sont faites dans un liquide salin semblable à celui qui baigne l'intestin isolé (liquide de Tyrode).

Solution employée	A	B	C
Dichlorhydrate d'histamine à 10^{-6}	0,5	0,5	0,5
Sérum histaminopexique dilué à 10 p. 100	0	1	1
Dialysat de sérum allergique	0	0	0,5
Solution de Tyrode	1,5	0,5	0
Pouvoir histaminopexique		30	0

Cette première observation nous a permis de conclure qu'il s'agissait d'une substance qui n'était pas détruite à 100°C. Nous avons orienté nos expériences vers la recherche d'une substance minérale. Pour cela, nous avons calciné le dialysat de sérum, ~~évaporé~~ dans une capsule de quartz, en présence d'acide nitrique et nous avons repris le résidu sec par un volume d'eau distillée égal au volume du sérum dialysé. L'histaminopexie est complètement inhibée par cette solution ainsi que le montre

l'activité biologique du lot C.

Nous pouvons donc affirmer qu'il s'agit d'un ion ou de plusieurs cations minéraux.

Nous avons étudié différents ions minéraux afin de voir si certains d'entre eux, ajoutés à la solution de Tyrode étaient capables d'inhiber le pouvoir histaminopexique du sérum. Différents lots furent composés et dans le lot C, le dialysat du sérum a été remplacé par des quantités additionnelles de différents sels. Aucune inhibition n'a été obtenue avec ClNa pour une concentration totale de 9à12 g/l ni avec Cl_2Ca pour une concentration totale de 0,25g/l ni avec Cl_2Mg pour une concentration totale de 0,125 g/l. Au contraire, le chlorure de potassium inhibe le pouvoir histaminopexique ; on observe avec ce sel la même cinétique qu'avec le dialysat de sérum et l'action n'est totale qu'après un contact de 20 mn à la température du laboratoire. L'inhibition du pouvoir histaminopexique est encore totale lorsque la concentration totale de ClK est de 0,215 g/l, elle est partielle à 0,210 g/l et nulle à 0,205 g/l.

Bien d'autres cations auraient pu être étudiés mais nous avons spécialement étudié les cations physiologiques qui sont présents dans l'organisme à des concentrations importantes et non les cations qui existent à l'état de traces.

PARROT, SAINDELLE et TAZI (1963) ont étudié l'action de certains sels et en particulier le chlorure ferreux, le chlorure de nickel, le sulfate de zinc, le sulfate de chrome et le

sulfate de manganèse ; ceux-ci ne modifient pas l'histaminopexie tandis que l'ion cuivre inhibe le pouvoir histaminopexique à partir de la concentration 10^{-8}.

Le sulfate de cuivre, ajouté extemporanément au plasma humain normal préalablement dialysé et dilué au 1/10e dans du liquide de Tyrode, abaisse l'histaminopexie dès la concentration 10^{-13}g/ml. Elle est annulée dès que la concentration de l'ion cuivre libre atteint $0,25 \times 10^{-11}$ et, jusqu'à la concentration $0,25 \times 10^{-8}$, le plasma ne modifie aucunement l'activité pharmacologique de l'histamine. En présence de concentrations plus élevées d'ion cuivre, le plasma humain normal renforce au contraire l'activité de l'histamine. Ce phénomène appelé "histaminosthénie" avait déjà été observé chez des malades atteints d'insuffisance hépatique (PARROT, MORDELET-DAMBRINE et LABORDE 1959).

La cuprémie plasmatique totale est en moyenne de 1×10^{-6} (CARTWRIGHT 1950). L'ion cuivre est en partie fixé sur les protéines, la fraction ionisée passe à travers la membrane hémiperméable d'un sac de collodion mais ne peut intervenir pour abaisser ou annuler l'histaminopexie quand on fait agir le dialysat calciné sur un sérum qui capte l'histamine.

Chapitre II

Rôle du potassium

Chez l'animal

Nos résultats obtenus *in vitro* nous orientent à chercher si, *in vivo*, le ClK était capable d'inhiber le pouvoir histaminopexique.

1* étude préliminaire —

Nous avons pratiqué chez des rats Wistar mâles, dont le poids est compris entre 90 et 150 g, 4 injections intrapéritonéales d'une solution de chlorure de potassium à 5 p. 100 en 6 heures à raison d'une quantité de 20 mg de sel par 100 g de poids. Ils sont sacrifiés aussitôt après la dernière injection. Le pouvoir histaminopexique est de 40 p. 100 environ chez le Rat normal ; chez les rats surchargés en ClK, il est nul et une dialyse prolongée du sérum le fait apparaître ou accroître jusqu'à 50 p. 100 : c'est aussi la valeur limite que l'on obtient par ce procédé chez le Rat normal.

2* étude sur le Cobaye —

L'étude de l'action du chlorure de potassium a été faite chez des Cobayes pesant 250 à 300 g, par injection intrapéritonéale sous un volume de 1 millilitre pour 100 g de poids corporel.

Diverses concentrations de chlorure de potassium ont

été injectées et nous avons pu déterminer la dose qui annule le pouvoir histaminopexique (tableau VII).

TABLEAU VII ACTION DU CHLORURE DE POTASSIUM A DIFFERENTES DOSES CHEZ LE COBAYE.

ClK mg/ 100 g	Délais entre inj. et sacrifice - mn	Histaminopexie sérique - p.100	Potassium du sérum mg/l
5	30	15	325
	60	10	290
	120	40	250
10	30	0	280
	60	0	280
20	30	0	305
	60	0	320

L'injection de 10 mg/ 100 g est nécessaire pour supprimer l'histaminopexie sérique. En aucun cas, nous n'avons pu mettre en évidence une hyperkaliémie alors même que l'histaminopexie était annulée.

3* étude sur le Rat —

Ayant déterminé chez le Cobaye la dose minimale de chlorure de potassium qui annule le pouvoir histaminopexique, nous avons cherché à étudier chez le Rat l'évolution du phénomène

en fonction du temps. La dose de 10 mg de chlorure de potassium par 100 g de poids corporel annule l'histaminopexie sérique quelques heures seulement après l'injection (entre 2 et 6 heures); à la suite de cette injection unique de chlorure de potassium l'histaminopexie va rester nulle ou faible pendant plusieurs mois (tableau VIII) ; ce qui représente un fait inattendu.

TABLEAU VIII

Histaminopexie sérique du Rat : sa valeur normale est en moyenne de 23 calculée sur 10 animaux ; une injection de chlorure de potassium la fait disparaître pour plusieurs jours. Chaque animal sur 43 a reçu ~~au temps~~ 10 mg de ClK par 100 g en injection intra-péritonéale.

délais entre l'injection et le sacrifice.	Histaminopexie sérique (p. 100)	
	Valeurs individuelles	Moyenne
1/2 h	5, 5, 5, 10, 10,	7
2 h	5, 5, 15, 20,	11
6 h	0, 0, 0, 0, 0	0
3 j	0, 0, 0,	0
7 j	0, 0, 0, 0, 20,	4
14 j	0, 0, 0, 10,	2,5
21 j	5, 10, 10	8
28 j	0, 0, 0, 10	2,5
60 j	10, 10, 10, 15, 15,	12
90 j	0, 0, 0, 0, 0, 5,	1

Trois types de témoins nous ont semblé indispensables :

a) six rats subirent une simple piqûre intra-péritonéale sans la moindre injection

b) huit rats reçurent une injection intra-péritonéale de chlorure de sodium à 9 p. 1000.

c) cinq rats reçurent une injection intra-péritonéale de ClNa à 18 p. 1000. Cette concentration correspond à l'hypertonie de la solution de chlorure de potassium dissoute dans la solution physiologique à 9 p. 1000 que l'on injecte aux rats lors de l'expérience.

Les animaux furent sacrifiés au bout de 6 heures, 3 jours, 6 jours. Il n'y a pas de différence significative entre les résultats de ces 3 séries d'essais. Chez tous les animaux, l'histaminopexie sérique s'est abaissée.

TABLEAU IX

Pouvoir histaminopexique des sérums de rats témoins ayant reçu soit une simple piqûre, soit du ClNa à 9 p. 1000 soit du ClNa à 18 p. 1000. Etude faite après différents délais.

Rats témoins ayant reçu	Simple piqûre		ClNa 9 p. 1000			ClNa 18 p. 1000	
Délais	6 h.	6 j.	6 h.	3 j.	6 j.	6 h.	3 j.
	10	20	10	15	15	10	10
	20	10	20	20	20	20	20
	10	20	10	20			20
Moyenne	13	17	13	18	17,5	15	17

Nous avons cherché à étudier le mécanisme par lequel l'histaminopexie sérique s'annule après injection de potassium. Les sérums de 15 rats ayant reçu 10 mg de ClK pour 100 g de poids corporel ont été soumis à une dialyse prolongée de 6 jours. Ces

sérums avant cette épreuve avaient un pouvoir histaminopexique compris entre 0 et 20 (moyenne 4,6). Après une dialyse de 6 jours sur du liquide de Tyrode,nous avons obtenu des valeurs comprises entre 5 et 25 (moyenne 19,0). C'est un résultat semblable à celui que nous obtenons avec le sérum d'un sujet allergique soumis à la même épreuve. Un inhibiteur diffusible, vraisemblablement le potassium est passé à travers la membrane et le substrat captant ainsi libéré peut fixer l'histamine.

Le potassium semble être un ion déterminant dans le phénomène histaminopexique ; aussi, avons-nous pensé à étudier l'élimination du potassium lors de la dialyse d'un sérum humain.

Chez l'Homme

Nous nous sommes proposés de chercher à mettre en évidence une différence entre le sérum des sujets allergiques et le sérum humain normal qui se traduise sur le test pharmacologique par la valeur du pouvoir histaminopexique. Deux hypothèses se présentaient : ou bien le sérum de sujet allergique est plus riche en inhibiteur diffusible ou bien les protéines du sérum d'un sujet normal sont différentes de celles d'un sérum de malade allergique.

Nous avons étudié le taux de potassium plasmatique chez les sujets humains normaux et chez les sujets allergiques *.

---

* nous tenons à remercier tout particulièrement Mademoiselle LONGUEVALLE qui a bien voulu se charger des premiers dosages de potassium.

Aucune différence significative n'est constatée dans la kaliémie des plasmas normaux et des plasmas allergiques ** (tableau X).

SERAFINI et LAURICELLA (1948) avaient étudié la kaliémie chez des sujets normaux et asthmatiques. Ils n'avaient observé aucune différence significative. Constatant qu'il n'y avait aucune différence dans la kaliémie plasmatique, nous avons étudié la concentration de potassium dans le liquide de dialyse après une dialyse prolongée effectuée sur plusieurs sérums normaux et sur des sérums provenant de sujets allergiques. Les prélèvements ont été faits au bout de 24 heures, 3 jours, 9 jours. Les dialyses sont faites sur ~~un soluté de chlorure de sodium à 9 p. 1000 dans~~ l'eau distillée. Un millilitre de sérum est mis à dialyser et toutes les 24 heures l'extérieur est changé 3 fois. Sur le liquide recueilli, concentré, on effectue le dosage de potassium (tableau XI).

La dialyse prolongée d'un sérum allergique ne laisse pas diffuser une plus grande quantité de potassium que la dialyse d'un sérum normal. Les témoins étudiés en partant d'une solution de chlorure de potassium correspondant à la kaliémie montrent que la chute de potassium en fonction du temps est la même, compte tenu de la sensibilité de la méthode.

La kaliémie, non plus que la dialyse longue, ne nous permet de mettre en évidence une différence entre les sérums

---

** nous avons effectué ensuite les dosages au laboratoire de la pharmacie de l'Hôpital Boucicaut. Nous remercions bien sincèrement Monsieur HARLEY de sa bienveillance.

TABLEAU X

KALIEMIE CHEZ LES SUJETS NORMAUX ET ALLERGIQUES

NORMAUX			ALLERGIQUES		
Noms	P.H.P.	Kaliémie en mg/l	Noms	P.H.P.	Kaliémie en mg/l
Ber...	25	170	Man...	0	190
Bor...	20	205	Ver...	0	240
Gau...	30	185	Bea...	0	190
Be....	20	190	Rig...	0	190
Tel...	30	210	Dh....	0	175
Cho...	20	195	Leb...	0	170
Bas...	25	207	Dei...	5	195
Hal...	20	180	Fre...	0	211
Bau...	30	255	Rig...	0	243
			Cia...	0	180
	TOTAL.....	1 797		TOTAL.....	1 984
Moyenne : $\frac{1\ 797}{9} = 199,6$			Moyenne : $\frac{1\ 984}{10} = 198,4$		

TABLEAU XI

Etude de l'élimination du potassium au cours de la dialyse longue. Dosages faits après 24 heures, 3 jours, 9 jours de dialyse sur ~~une solution de sérum physiologique à 9 p. 1000~~.

		24 heures		3 jours		9 jours	
Noms	Kaliémie mg/l	P.H.P.	K mg/l	P.H.P.	K mg/l	P.H.P.	K mg/l
Gab...	180	0	20	10	18	45	1,6
Fre...	211	0	39	25	13	40	1
Rig...	242	0	34	20	30	40	3
St Ma..	195	0	24	20	19	40	3,6
m.	207		m. 29		m. 20		m. 2,3
Bas...	207	25	14	35	11	40	3
Bau...	255	30	34	30	26		
Cho...	195	20				40	1,8
Hal...	180	20				30	3,1
m.	209		m. 24		m. 18		m. 2,6
Témoin	Solution mg/l K						
I	200		27		9		0,9
II	200		25		19		1,5
		m.	26	m.	14	m.	1,2

de sujets normaux et ceux de sérums allergiques. Nous avons pensé que le potassium pouvait être fixé sur les protéines non-ultrafiltrables d'une manière très lâche, et, ainsi modifier la captation de l'histamine par ces protéines.

Voici, rassemblés les résultats sur douze sérums dont nous avons étudié parallèlement le pouvoir histaminopexique et la kaliémie. Le taux de potassium dans le résidu d'ultrafiltrat et dans l'ultrafiltrat est déterminé. La sensibilité de la méthode étant approximativement de ± 2,5 p. 100, les résultats permettent de conclure qu'il n'y a pas de potassium lié aux protéines (tableau XII).

La différence qui existe entre le plasma du sujet allergique et le plasma normal ne tient donc pas à la concentration du potassium libre ou conjugué dans le plasma. Aussi avons-nous cherché à expliquer la particularité du plasma, observée chez le sujet allergique, par la nature différente des constituants protidiques. Après dialyse Nous avons donc comparé le comportement des protéines de plusieurs sérums de sujets exempts d'affections allergiques dont la captation est comprise entre 20 et 30 p. 100 et celles de sérums provenant de sujets atteints d'affections telles que asthme, migraine, ulcère gastro-duodénal, rectocolite hémorragique dont le pouvoir histaminopexique est nul ou au plus, égal à 5 p. 100.

Le sang est recueilli dans un tube qui a été au préalable rincé par une solution à 5 p. 100 d'héparine, et immédiatement centrifugé. Un millilitre de plasma ainsi séparé

TABLEAU XII

ETUDE DU POTASSIUM EVENTUELLEMENT LIE AUX PROTEINES.

	Pouvoir histamino-pexique	Kaliémie mg/l	K résidu d'ultrafiltration mg/l	K ultrafiltrat mg/l
Tai...	0	320	313	296
Jol...	0	184	176	185
Gue...	0	195	197	197
Ver...	0	187	189	170
Gol...	0	190	183	198
Nag...	0	213	214	224
Eve...	0	198	220	205
Lev...	0	270	273	275
		m. 219	m. 220	m. 218
Fre...	10	217	217	214
Mai...	20	183	204	192
Bor...	25	226	198	202
Den...	30	185	185	217
		m. 202	m. 201	m. 206

est soumis à une dialyse de 24 heures à la température du laboratoire sur 150 millilitres de liquide salin afin d'éliminer les éléments diffusibles.

Ce liquide de dialyse est identique au liquide qui baigne l'organe test pour chaque expérience. La solution saline est ainsi composée par litre :

$ClNa$	8	g
Cl_2Mg	0,1	g
Cl_2Ca	0,2	g
CO_3HNa	1	g

La concentration de ClK varie pour chaque série d'essais, elle est successivement de 100, 200, 300 et 350 mg par litre. La première de ces concentrations est la plus faible qui permette de travailler sur l'intestin isolé de Cobaye ; la dernière concentration correspond à celle du ClK dans le plasma humain ; c'est la plus élevée qui soit compatible avec l'emploi du test biologique.

La concentration de chlorure de potassium a été mesurée au photomètre de flamme pour chaque lot d'expérience ; le pouvoir histaminopexique est déterminé sur le plasma dilué au 1/20e lors de l'essai biologique.

Dans tous les cas, le potassium s'est trouvé plus concentré que dans le seul milieu salin. Cet excès provient du potassium plasmatique.

Dans les mêmes conditions de milieu salin, les pro-

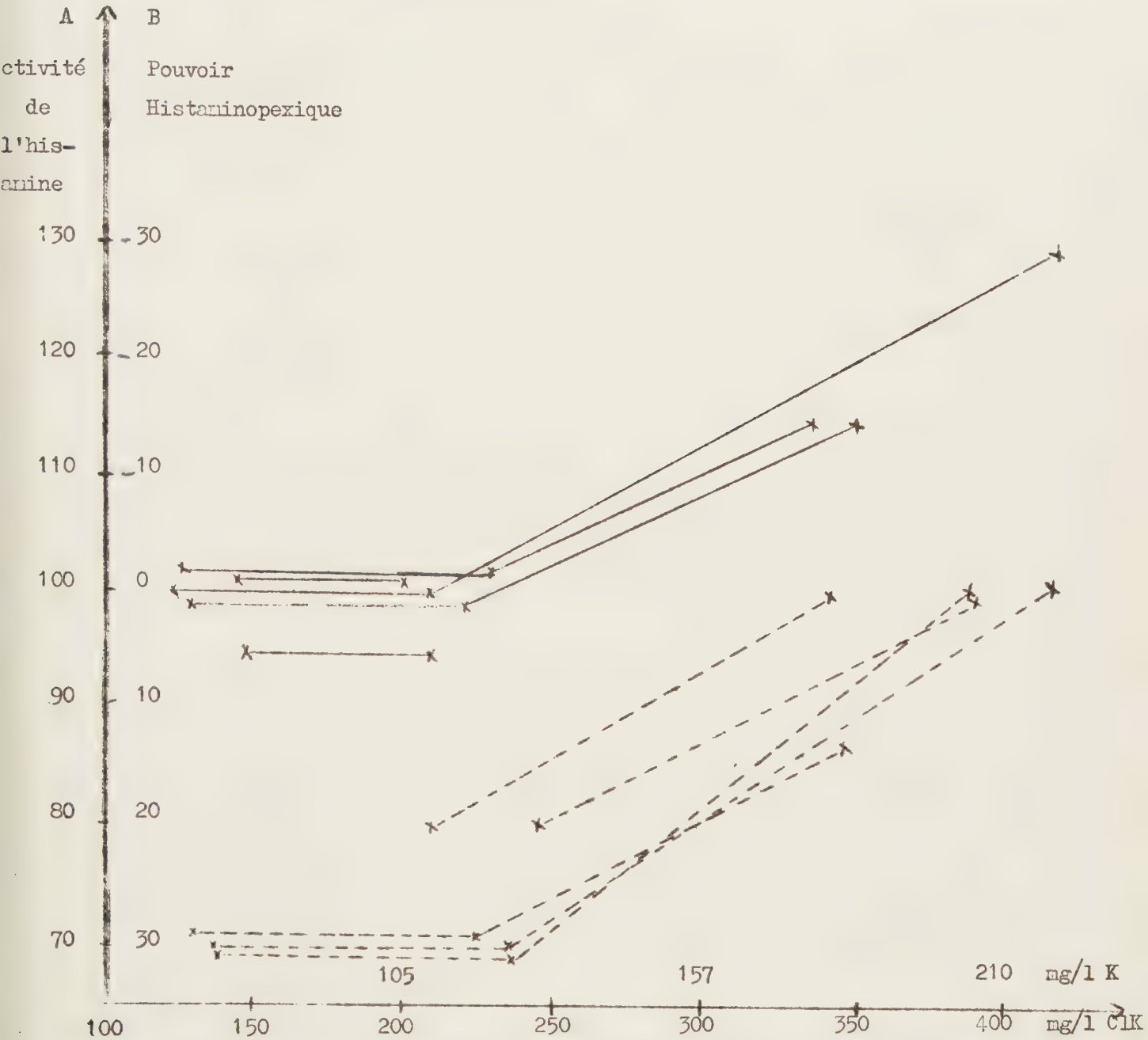
téines plasmatiques du sujet normal et du sujet allergique se sont toujours nettement différenciées par leur activité histaminopexique. On peut même noter que les courbes représentant l'activité de l'histamine pour les plus typiques des plasmas étudiés sont toujours séparées par le même écart sur le graphique (fig. 2).

L'action inhibitrice que l'ion potassium exerce sur le pouvoir histaminopexique du plasma dilué du sujet normal, se trouve précisée : elle commence à se manifester dans nos conditions expérimentales, au-dessus de 250 mg de ClK par litre ; elle est complète ou à peu près entre 350 et 400 mg de ClK par litre.

Le plasma de sujet allergique qui ne modifie pas l'activité de l'histamine dans les conditions salines standardisées est capable de l'accroître lorsque le taux de potassium s'élève ; on observe régulièrement ce fait lorsque le taux de chlorure de potassium dépasse 300 mg par litre.

La différence qui existe entre le plasma du sujet allergique et le plasma normal tient, non aux éléments minéraux en solution dans le plasma, mais uniquement aux molécules non diffusibles ; le terrain allergique se caractérise, chez l'Homme par une modification qualitative des protéines plasmatiques.

Figure 2 : ACTIVITES BIOLOGIQUES COMPAREES DE L'HISTAMINE DANS DIVERSES CONDITIONS DE MILIEUX SALINS.



Sur l'axe des ordonnées : A - activité biologique de l'histamine, la valeur 100 représentant arbitrairement l'activité lorsque cette substance est dissoute dans le milieu salin étudié, en l'absence de plasma sanguin. B - pouvoir histaminopexique du plasma.

Sur l'axe des abscisses : concentration des milieux étudiés en ClK et en K mg par litre.

Chapitre III

Rôle du calcium

L'inhibiteur sérique ayant été identifié comme étant le potassium, nous avons pu déterminer l'action de ce cation vis-à-vis de l'histaminopexie sérique. Nous avons à la suite de ce résultat cherché le rôle d'autres cations.

D'autre part, ayant isolé grossièrement la plasmapexine I, nous avons cherché ses propriétés histaminopexiques par équilibre de dialyse sur différents milieux salins. La plasmapexine I est soumise à un équilibre de dialyse sur eau distillée sans ions minéraux en présence de dichlorhydrate d'histamine à la concentration de 25 µg/ml, pendant 4 heures. Cette expérience a été faite 8 fois avec la plasmapexine I dont l'activité histaminopexique, déterminée par la méthode pharmacologique, était comprise entre 15 et 25 p. 100. Les résultats sont homogènes. Aucun déplacement de dichlorhydrate d'histamine ne se produit vers la plasmapexine I placée dans le bain intérieur.

Pour que la plasmapexine I manifeste sa propriété histaminopexique, il faut donc qu'un ion minéral (Na, Ca, Mg) soit présent.

Nous avons étudié par équilibre de dialyse, fait dans les mêmes conditions que précédemment, le rôle des différents cations présents dans le liquide de Tyrode (tableau XIII).

TABLEAU XIII

Etude de la plasmapexine I (chaque ligne correspond à la plasmapexine I d'un sérum différent).

Equilibre de dialyse de 4 heures en présence de dichlorhydrate d'histamine 25 µg/ml et de chacun des sels du liquide de Tyrode à la concentration de cette solution biologique.

Pouvoir histamino-pexique	eau distilleé	ClNa 8 g/l	ClK 200 mg/l	Cl_2 Ca 200 mg/l	Cl_2 Mg 100 mg/l
20	0		0	37	17
20	0			25	
20	0		0		13
25				42	
15-20			0	33	25
20	0	10	0	20	
20	0	10	0		12,5
20	0	11	0	25	25
20	0			28	12,5

D'après le tableau XIII, nous voyons le rôle primordial du calcium qui permet d'obtenir une captation maximale de la plasmapexine I, comme si l'ion calcium favorisait la liaison de la protéine avec l'histamine. L'ion magnésium pourrait jouer le même rôle bien que son action semble plus faible. Quant au sodium cet ion seul ne permet pas à la plasmapexine I de manifester son activité maximale.

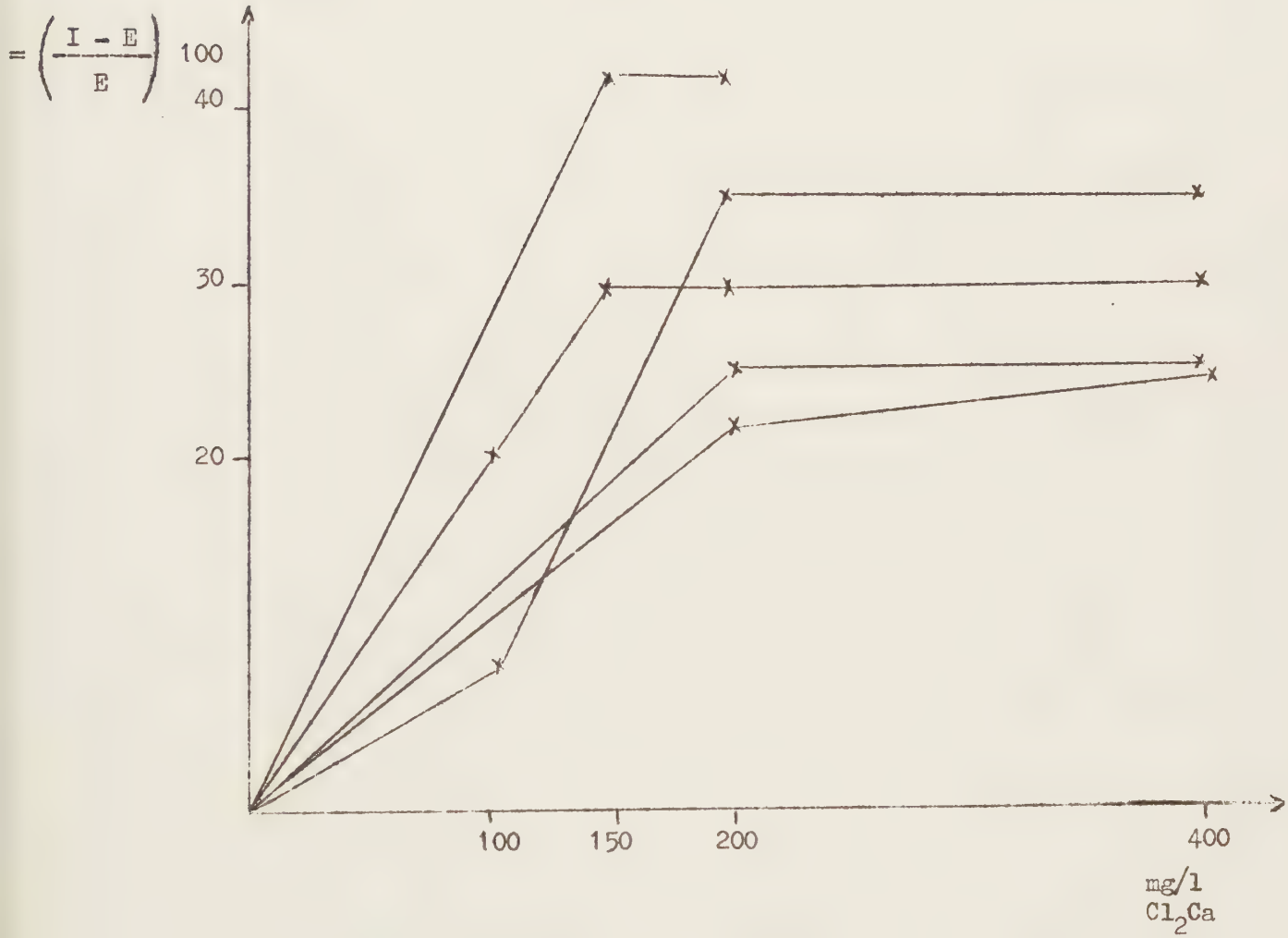
Quand nous effectuons l'expérience avec la même fraction sérique provenant d'un sujet allergique, qui ne contient pas la plasmapexine I, il n'y a alors aucun déplacement d'histamine, que l'équilibre de dialyse soit réalisé en présence de chlorure de calcium (200 mg/l) ou en l'absence de tout sel minéral.

Nous avons cherché si l'ion calcium, à la concentration de 200 mg/l, permettrait d'obtenir l'histaminopexie optimale. L'étude faite par équilibre de dialyse dans les mêmes conditions que précédemment, avec des concentrations de chlorure de calcium de 100, 150, 200 et 400 mg/l, montre que la valeur maximale de l'histaminopexie est atteinte dès la concentration de 150 mg/l (fig. 3).

SAINDELLE (1964) a montré que l'ion cuivre inhibe l'histaminopexie à la concentration 1×10^{-11}. Nous avons confirmé ces résultats par équilibre de dialyse standard. L'ion cuivre supprime le déplacement du dichlorhydrate d'histamine vers

Figure 3

Equilibre de dialyse sur plasmapexine I en présence de dichlorhydrate d'histamine (25 µg/ml) et de différentes concentrations de Cl_2Ca.



les gamma globulines captantes quand celles-ci sont additionnées d'une solution de chlorure de calcium à la concentration de 150 mg/l. Il faut atteindre les concentrations de 300 et 450 mg/l de chlorure de calcium pour que le cuivre à la concentration 1×10^{-11} laisse subsister partiellement la propriété histaminopexique de la plasmapexine I.

Voici une série d'expériences qui confirment le rôle du calcium dans la captation de l'histamine par le sérum. Nous avons effectué des équilibres de dialyse dans lesquels le bain intérieur (4 ml) est constitué par du sérum normal non préalablement dialysé et dilué à moitié dans une solution de chlorure de sodium à 9 p. 1000. Le bain extérieur (4 ml) est constitué par du chlorure de sodium à 9 p. 1000. Chacun des deux bains contient au départ 25 µg de dichlorhydrate d'histamine par ml ; quatre heures après on observe un déplacement d'histamine vers le sérum, qui est de 30 à 50 p. 100. On reprend la même expérience en ajoutant aux deux bains, du complexon III (sel disodique de l'acide éthylène-diamine-tétracétique) à la concentration de $0,5 \times 10^{-4}$; aucun déplacement d'histamine n'est plus observé.

Or, la sensibilité à l'histamine de l'iléon isolé de Cobaye ne se trouve pas modifiée par la présence du complexon III.

Par la méthode pharmacologique, nous obtenons les mêmes résultats. En ajoutant au lot d'expérience une solution du complexon à la concentration de $0,5 \times 10^{-3}$ ou $0,5 \times 10^{-4}$, le substrat captant constitué par du sérum normal ou par la

plasmapexine I correspondante perd sa propriété histaminopexique. le complexon III en bloquant les cations bivalents et en particulier le calcium, annule in vitro l'histaminopexie sérique en empêchant la liaison de la protéine avec l'histamine. Cette hypothèse est en accord avec de nombreuses données pharmacologiques et thérapeutiques où l'on voit le calcium limiter les actions de l'histamine. VALETTE, COHEN et HUIDOBRO (1956) ont montré qu'une perfusion veineuse d'une solution d'E.D.T.A. au débit de 1 mg/kg par minute pendant 1 à 2 heures chez le Chien augmente l'action hypotensive de l'histamine parallèlement à un abaissement du taux de calcium ionisé dans le sang.

1) Chez le Rat surrénalectomisé et castré

Pour étudier le rôle du calcium chez l'animal, nous avons utilisé des rats Wistar mâle pesant 100 à 150 g, dont la valeur moyenne du pouvoir histaminopexique sérique est de 23 p. 100 calculée sur 10 animaux ; cette propriété résiste à un chauffage de 56°C pendant 30 mn. Nous avons pratiqué sur les rats une surrénalectomie bilatérale que nous avons complétée par une castration afin d'éviter toute formation possible de surrénales aberrantes. A partir de l'opération jusqu'à la fin de l'expérience, ces animaux recevront comme eau de boisson une solution de chlorure de sodium à 9 p. 1000. Le pouvoir histaminopexique des rats opérés est nul 24 heures après l'opération et ceci pour une durée de plusieurs semaines (tableau XIV).

Des travaux préliminaires ont permis de déterminer

la dose adéquate de chlorure de calcium qui permettait de faire apparaître une histaminopexie sérique chez des rats surrénalectomisés et castrés depuis 3 jours. Nous avons fait des injections de 5, 10, 40 mg de chlorure de calcium par 100 g de poids corporel sous un volume de 1 ml. La dose de 40 mg/100 g provoquant la mort de l'animal après divers accidents nerveux (convulsions et paralysie) ; 5 mg/100 g ne permettaient pas de retrouver toutes les fois la valeur normale de l'histaminopexie sérique du Rat tandis que 10 mg semblaient être la dose qui présentait cet avantage.

Pour nos expériences, les rats surrénalectomisés et castrés reçoivent donc une solution de chlorure de calcium 10 mg/ml en une seule injection intra-péritonéale 3 jours après l'opération, sous un volume de 1 ml pour 100 g de poids corporel ; le chlorure de calcium est dissous dans une solution de chlorure de sodium à 9 p. 1000.

Nous avons étudié comment évolue l'histaminopexie ainsi rétablie. Les résultats montrent une évolution en 3 phases : l'histaminopexie, une demi-heure après l'injection redevient normale et ceci pendant 3 jours, puis ses valeurs diminuent pour atteindre un minimum le 7e jour ; enfin, elles remontent au bout de 3 semaines et atteignent alors, de nouveau des valeurs normales qui se maintiennent encore à la 5e semaine pour redescendre et atteindre des valeurs basses au bout de 2 mois et 3 mois (tableau XIV).

TABLEAU XIV

Histaminopexie sérique du Rat surrénalectomisé et castré.
Quarante-six animaux ont reçu 10 mg de Cl_2Ca par 100 g par voie intra-péritonéale 3 jours après cette double intervention ; d'autres, destinés à servir de témoins, n'ont reçu aucune injection ; cependant pour permettre la comparaison, la date de leur sacrifice est comptée à partir du 3e jour qui suit l'intervention.

Délai entre l'injection et le sacrifice	Histaminopexie sérique (p. 100)			
	Aucune injection		Injection de Cl_2Ca	
	Nombre de valeurs	Moyennes	Nombre de valeurs	Moyennes
1/2 h.	8	0	4	26,2
24 h.	2	0	2	25
2 j.			3	20
3 j.			5	20
4 j.			2	17,5
7 j.	3	0	6	15
14 j.	4	1,2	6	13,3
21 j.	7	5	3	20
35 j.	4	1,2	3	18,3
2 mois	5	1	6	6,6
3 mois	3	0	6	7,5

A titre d'essai témoin, nous avons injecté à deux rats surrénalectomisés et castrés une solution de ClNa à 18 p. 1000, afin de respecter la même hypertonie, à raison de 1 ml/100 g de poids corporel. Ils sont sacrifiés 3 jours plus tard : leur histaminopexie sérique est 0 et 5 ; elle ne diffère pas de celle des rats opérés qui n'ont reçu aucune injection ; au contraire, les rats opérés traités par le calcium ont, à ce délai, une histaminopexie sérique de 20 .

Nous avons cherché si, après chauffage à 56°C pendant une demi-heure, le sérum des animaux traités par le calcium conserve son pouvoir histaminopexique. Cette épreuve a été faite sur la plupart des sérums. Dans l'ensemble, l'histaminopexie n'a pas été diminuée d'une manière significative dans le premier mois sauf dans un seul cas : il s'agit d'un sérum correspondant au délai d'une demi-heure ; la valeur de l'histaminopexie est passée de 20 à 10. Par contre, à 5 semaines et aux délais suivants, l'histaminopexie devient partiellement thermolabile.

Il semble donc que le rat sous l'influence du calcium ait formé une protéine capable de fixer l'histamine, nous n'osons pas l'appeler plasmapexine I car sur le sérum animal nous n'avons jamais réussi à isoler la protéine par fractionnement à divers pH comme nous le faisons sur le sérum humain. Cette protéine ainsi formée semble s'épuiser à partir de 35 jours et perd ses propriétés de thermolabilité.

2) Chez le Rat ayant reçu du potassium

Sur quatre animaux semblables aux précédents, nous avons injecté 10 mg de chlorure de potassium par 100 g de poids corporel, puis 3 jours plus tard, au moment où l'histaminopexie sérique est nulle d'après l'expérience précédente, nous leur avons injecté 10 mg de chlorure de calcium par 100 g de poids corporel. Les animaux sont sacrifiés 20 heures plus tard ; voici les valeurs individuelles trouvées 15, 15, 20, 20. Le chlorure de calcium s'est donc montré très efficace : il a rétabli l'histaminopexie sérique à un niveau presque normal.

3) Chez l'Homme

Les résultats obtenus par le calcium sur le Rat privé de surrénales nous ont incité à entreprendre des essais thérapeutiques chez l'Homme allergique puisque dans ce cas aussi l'histaminopexie est nulle.

Nos malades, âgés de 20 à 60 ans, souffrent tous d'asthme typique et pur, il n'existe chez eux ni emphysème sauf pour un malade, ni infection bronchique. D'autre part, aucun autre traitement n'est en cours et il n'y a pas eu récemment de thérapeutique par les corticoïdes (1).

---

(1) - Cette étude a été entreprise grâce à la collaboration de Guy TRINQUET, Assistant dans le service de Pneumo-Phtisiologie du Professeur André MEYER à l'Hôpital Boucicaut. Nous sommes heureux de leur exprimer nos bien sincères remerciements.

L'administration du calcium se fait sous la forme d'une injection intra-veineuse lente qui dure une heure et demie : le malade reçoit ainsi 2 g de gluconate, dans 500 ml d'une solution de ClNa à 9 p. 1000.

Avant cette perfusion, l'histaminopexie sérique est nulle chez ces malades. Le fractionnement sérique met en évidence les protéines caractéristiques d'un sérum allergique c'est-à-dire, plasmapexine II et antipexine I, tandis que la plasmapexine I est le plus souvent absente. Pour certains de ceux-ci, nous avons fait des épreuves fonctionnelles à l'acétylcholine qui confirment le diagnostic.

Nous présentons les résultats que nous avons obtenus chez 29 malades atteints d'un asthme à manifestations quotidiennes et permanentes.

Voici quelques observations:

> SAN..., enfant âgé de 15 ans, qui présente des crises d'asthme typiques depuis plusieurs années.
>
> Vu en crise en consultation le 3 mai 1962. Les crises sont diurnes et nocturnes.
>
> Un bilan fonctionnel fait le 11 mai 1962 montre qu'il s'agit d'un asthme pur, sans emphysème, mais la sensibilité bronchique envers l'acétylcholine est fortement anormale. A l'auscultation, sibilance respiratoire importante.
>
> Le même jour, une perfusion de calcium fait remonter le pouvoir histaminopexique de 10 à 20 p. 100.
>
> A noter l'apparition d'une crise d'asthme à la fin de la perfusion.
>
> Revu 3 jours plus tard sans crise d'asthme. Une crise est survenue le 4e jour, peu intense. Au 5e jour, une forte crise est apparue, puis une amélio-

ration importante s'est installée : une crise de 4 à 5 minutes seulement.

Le malade est revu un mois plus tard. Il n'y a plus de sibilance respiratoire à l'auscultation. Les crises sont très brèves et rares. L'exploration fonctionnelle montre une amélioration de 20 p. 100 de la fonction respiratoire.

ABE..., femme de 58 ans, asthmatique depuis un an, fait des crises typiques la nuit.

Un bilan fonctionnel montre un déficit ventilatoire de - 25 p. 100 et une sensibilité bronchique très anormale envers l'acétylcholine. A l'auscultation, sibilance respiratoire.

Trois injections de gamma-globulines associées à l'histamine (1) sont prescrites le 7 avril 1962 et n'améliorent pas l'état asthmatique. Le 12 mai, le pouvoir histaminopexique est à zéro (il faut noter que cette malade prenait 15 mg par jour de prédnisone (2) à cette date. Le traitement à base de corticoïdes a été suspendu le 7 avril.

Devant l'absence de résultat thérapeutique, une perfusion de calcium est faite le 14 mai 1962 : elle fait passer le pouvoir histaminopexique de 10 à 20 p. 100.

Cliniquement, l'action du calcium est peu nette mais la malade tousse moins pendant les 5 jours après la perfusion. Le 16 juin 1962, la malade est revue ; l'amélioration est très importante. Il n'y a plus de crise d'asthme, plus de sibilance à l'auscultation. Le bilan fonctionnel montre une amélioration.

SAR..., homme de 30 ans, asthmatique depuis 1961 (en fait a présenté des crises d'asthme dans l'enfance).

Vu le 28 octobre 1961 pour crises d'asthme nocturnes.

Le bilan fonctionnel pulmonaire montre un déficit respiratoire de - 30 p. 100 et une sensibilité bronchique très anormale envers l'acétylcholine.

Une perfusion de calcium est faite le 19

---

(1) - commercialisées sous le nom d'histaglobine Promédica.
(2) - cortancyl.

novembre 1961. Elle fait remonter le pouvoir histaminopexique de 0 à 15 p. 100, mais il n'y a aucun effet clinique appréciable.

PAG..., homme de 63 ans, asthme atypique associé à un emphysème irréductible important.

Le bilan fonctionnel montre un déficit ventilatoire de - 50 p. 100 avec forte amélioration par le sulfate d'isoprénaline* et forte aggravation par l'acétylcholine. Mais il n'existe pas de crise franche d'asthme, la dyspnée étant essentiellement à l'effort.

Une perfusion de sel de calcium est faite le 25 mai. Le pouvoir histaminopexique passe de 0 à 20 p. 100. Il n'y a pas d'amélioration clinique, pourtant on observe l'absence de crise sévère.

Un nouveau bilan fonctionnel est fait le 25 juin, il ne montre pas d'amélioration, la sensibilité envers l'acétylcholine est inchangée.

MER..., femme de 29 ans, asthmatique depuis l'âge de 13 ans, présente des crises nocturnes quotidiennes depuis juillet 1960.

Vue en consultation le 11 février 1961, 3 injections d'histaglobine sont prescrites. cette médication ne donne aucun résultat clinique 4 mois plus tard.

Devant cet échec, une perfusion de sel de calcium est faite le 17 juin. Celle-ci fait remonter le pouvoir histaminopexique de 10 à 20 p. 100. Celui-ci se maintient à 20 p. 100, 8 jours plus tard.

A noter une crise d'asthme importante le soir de l'injection, une forte amélioration clinique est survenue à partir du 24 juin et s'est maintenue par la suite pendant plus d'un mois. Le 26 juillet, nouvelle crise d'asthme et retour à l'état clinique antérieur jusqu'en octobre 1961. La malade est perdue de vue par la suite.

---

* - commercialisée sous le nom d'Aleudrine.

TOR..., homme âgé de 20 ans, asthmatique depuis l'âge de 5 ans. Une soeur asthmatique. Bon état général. Radiographie normale. Ne faisait plus de crises d'asthme depuis 2 années. Il consulte le 25 janvier 1961 pour une réapparition de son asthme, sur le conseil de son médecin traitant, car il est en état de mal asthmatique depuis 15 jours. Vu par le docteur G. TRINQUET qui trouve le malade en pleine crise d'asthme typique, avec bradypnée expiratoire au repos et importante dyspnée d'effort. A l'auscultation, les râles ronflants et sibilants envahissent les deux champs pulmonaires.

Une perfusion lente de calcium est faite le 6 février 1961. Le pouvoir histaminopexique passe de 0 à 20 p. 100. L'amélioration clinique est très rapide. Deux jours après la perfusion, il ne subsiste qu'un asthme vespéral (crise de 2 à 3 heures bien jugulée par la théophylline). Il y a disparition de l'asthme la nuit et le jour.

Le 22 février, l'état asthmatique est sensiblement aggravé (ce qui correspond à une légère diminution du pouvoir histaminopexique 15 au lieu de 20 p. 100). Le 25 février, une nouvelle perfusion de sel de calcium est faite. Elle produit la même amélioration clinique que la première fois et le pouvoir histaminopexique passe de 0 à 20 p. 100.

Perdu de vue depuis le 20 mai 1961, date à laquelle le sujet était en bon état physique.

OUL..., homme âgé de 24 ans, adressé au Dr. G. TRINQUET le 29 novembre 1961 pour asthme. Le malade vient d'être hospitalisé en médecine générale à l'hôpital Boucicaut pour fortes crises d'asthme, il est traité par théophylline et antibiotiques car il existait un foyer infectieux avec poussée fébrile.

Un bilan fonctionnel montre que si la forte crise d'asthme était jugulée, il existe un asthme à manifestations permanentes bien prouvé par le test du sulfate d'isoprénaline. La sensibilité bronchique envers l'acétylcholine est très anormale. Pas d'emphysème. Cet état fonctionnel correspond à une gêne respiratoire et à une sibilance bronchique.

Une perfusion de sel de calcium est faite le 11 décembre 1961. Le pouvoir histaminopexique passe de 5 à 20 p. 100. L'amélioration a été presque immédiate. Il est encore à 20 p. 100 quatorze jours après la perfusion. En même temps, l'amélioration clinique est très rapide.

Le 27 janvier, l'amélioration se maintient.

PER..., femme âgée de 24 ans, asthmatique depuis l'âge de 4 ans. Le Dr. G. TRINQUET la voit pour la première fois le 6 décembre 1961, elle fait des crises d'asthme presque quotidiennement depuis 3 mois sans interruption. Une perfusion de sel de calcium est faite le 16 décembre 1961 faisant passer le pouvoir histaminopexique de 0 à 20 p. 100 immédiatement, elle entraîne une amélioration rapide mais peu importante. Le pouvoir histaminopexique est en effet à 10 seulement 7 jours après la perfusion et une crise d'asthme apparaît 15 jours après celle-ci, au cours d'une bronchite infectieuse. Malgré tout, l'asthme s'améliore bien par la suite avec des crises moins fréquentes, moins durables et moins intenses. Le 7 avril 1962, le pouvoir histaminopexique est encore à 10 et les crises fortes ont disparu.

En résumé, nous avons obtenu 10 fois la disparition complète des manifestations asthmatiques, 7 fois une amélioration notable portant sur l'intensité et la fréquence des crises, 12 fois une action douteuse ou nulle. L'amélioration clinique se manifeste dans les jours qui suivent la perfusion et parfois aussitôt après celle-ci.

Sa durée a varié entre 20 jours et au plus 4 mois.

L'histaminopexie sérique chez les 29 malades s'est toujours élevée à la suite de la perfusion ; avant, elle est nulle ou égale à 5 (21 fois) ou, au plus, égale à 10 (6 fois) ; aussitôt après sur 29 malades elle atteint 15 (2 fois) ou au moins 20 (26 fois). Un mois plus tard, 7 fois sur 14 malades l'histaminopexie s'est maintenue à la même valeur (tableau XV).

TABLEAU XV

Histaminopexie sérique chez des asthmatiques avant et après perfusion lente de gluconate de calcium.

	Nombre de malades	Histaminopexie sérique (p. 100)		
		0 - 5	10	15 - 25
Avant	29	23	6	0
Immédiatement après	29	0	0	29
1 semaine après	10	0	3	7
1 mois après	14	1	6	7

Avant la perfusion de gluconate de calcium le fractionnement du sérum montre l'absence de la plasmapexine I ; où, si elle est présente, cette fraction capte au plus 10 p. 100. Aussitôt après la perfusion, la plasmapexine I apparaît et sa valeur est toujours supérieure à 15 p. 100. Un mois après, aucun sérum n'est complètement dépourvu de la fraction plasmapexine I (tableau XVI).

TABLEAU XVI

Histaminopexie de la plasmapexine I chez les asthmatiques avant et après perfusion lente de gluconate de calcium.

	Nombre de malades	Histaminopexie de P_I (p. 100)		
		0 - 5	10	15 - 25
Avant	26	22	4	0
Immédiatement après	26	0	0	26
1 semaine après	10	0	2	8
1 mois après	11	0	4	7

Avant la perfusion, la plasmapexine II présente dans le sérum du malade, capte de 15 à 25 p. 100 ; après perfusion, son pouvoir histaminopexique diminue (tableau XVII).

TABLEAU XVII.

Histaminopexie de la plasmapexine II chez les asthmatiques avant et après perfusion lente de gluconate de calcium.

	Nombre de Malades	Histaminopexie de P_{II} (p. 100)		
		0 - 5	10	15 - 25
avant	26	1	4	21
immédiatement après	26	11	12	3
1 semaine après	10	3	6	1
1 mois après	11	4	5	2

Avant le traitement, l'antipexine I présente dans le sérum, inhibe la plasmapexine I, 22 fois sur 23 ; immédiatement après, cette fraction inhibe la plasmapexine I, 2 fois sur 21 (tableau XVIII).

TABLEAU XVIII

Etude du pouvoir inhibiteur de l'antipexine I chez les asthmatiques avant et après perfusion lente de gluconate de calcium.

	Nombre de Malades	Pouvoir inhibiteur	
		+	0
avant	23	22	1
immédiatement après	21	2	19
1 semaine après	10	3	7
1 mois après	11	3	8

L'histaminémie plasmatique étudiée avant et après perfusion, montre une légère diminution immédiatement et dans les jours qui suivent (tableau XIX)

TABLEAU XIX

Histaminémie exprimée en µg de dichlorhydrate d'histamine par litre de sérum avant et après perfusion lente de gluconate de calcium.

Sérums	Avant	Immédiatement après	1 semaine après	1 mois après
KAS...	75	30	70	
N.R...	70	65	50	
NE....	40	20		
DOU...	20	80		40
PICH..	90	100		40
LE RON	55	30		35
HUB...	120	60		
ALRA..	100	80		
PLAN..	160	60		160
BOUL..	110	110		20
CA....	20	65		
MOYENNE =	78	63	60	59

Le test de résistance à l'inhalation de l'acétylcholine étudié chez 9 malades avant et un mois après perfusion a été amélioré dans 4 cas, inchangé dans les autres.

Les résultats obtenus montrent comment, en thérapeutique humaine, il est possible de normaliser l'histaminopexie sérique par l'injection lente d'un sel de calcium, tandis qu'une amélioration clinique s'établit.

Chapitre IV

Rôle du magnésium

En étudiant le rôle du calcium dans l'histaminopexie sérique nous avons pensé qu'un autre cation bivalent, le magnésium, pouvait jouer un rôle déterminant dans la captation de l'histamine par la plasmapexine I. Aussi avons-nous étudié *in vivo* l'action du magnésium.

1) Chez le Rat surrénalectomisé et castré

L'étude a été faite sur 44 rats surrénalectomisés et castrés. Les animaux reçoivent du chlorure de magnésium 3 jours après l'opération. Les injections de ce sel se font par voie intra-péritonéale sous un volume de 1 ml pour 100 g de poids corporel. Le chlorure de magnésium est dissous dans une solution de chlorure de sodium à 9 p. 1000, il est injecté à raison de 10 mg/100g. Le pouvoir histaminopexique est évalué par la méthode pharmacologique standard. La captation de l'histamine par un sérum de Rat normal est en moyenne de 19, 8 (43 animaux normaux témoins). L'injection de magnésium rétablit l'histaminopexie chez le Rat surrénalectomisé et castré. Vingt-quatre heures après l'injection, le pouvoir histaminopexique est revenu à sa valeur normale. L'action d'une seule injection de chlorure de magnésium se prolonge plusieurs mois. Cependant, la moyenne des valeurs obtenues pour un délai de 5 semaines paraît s'abaisser : moyenne 10 p. 100 sur 5 mesures

(les valeurs extrêmes sont de 5 et de 20). Cette valeur est néanmoins distincte de celle qui est fournie à ce délai par les rats opérés mais non traités (0,0,0,5).

En effet, nous avons parallèlement étudié le pouvoir histaminopexique chez 52 rats surrénalectomisés et castrés conservés pendant ces mêmes délais à l'animalerie dans les mêmes conditions de température et de nourriture.

Le pouvoir histaminopexique moyen reste très bas pendant 3 mois (32 mesures : 26 valeurs nulles, 5 à 5 p. 100 1 à 20 p. 100) ; au bout de 6 mois, il s'élève légèrement et atteint 14,4 p. 100 (figure 4). Sur cette courbe, la moyenne des valeurs, pour un délai de 21 jours après surrénalectomie et castration, marque une élévation non significative du pouvoir histaminopexique, un chiffre aberrant de 20 p. 100 venant sur 7 dosages perturber la moyenne.

La comparaison des deux courbes de la figure 4 montre clairement qu'après un délai de 3 mois, l'histaminopexie sérique des rats opérés et traités fléchit légèrement et que celle des rats opérés mais non traités s'élève notablement ; après ce délai, l'action du chlorure de magnésium, de ce fait, n'est plus significative comme le montre le calcul statistique. En effet, à partir du quatrième mois les rats surrénalectomisés et castrés acquièrent un pouvoir histaminopexique sûrement dû au développement de surrénales aberrantes.

Pouvoir histaminopexique

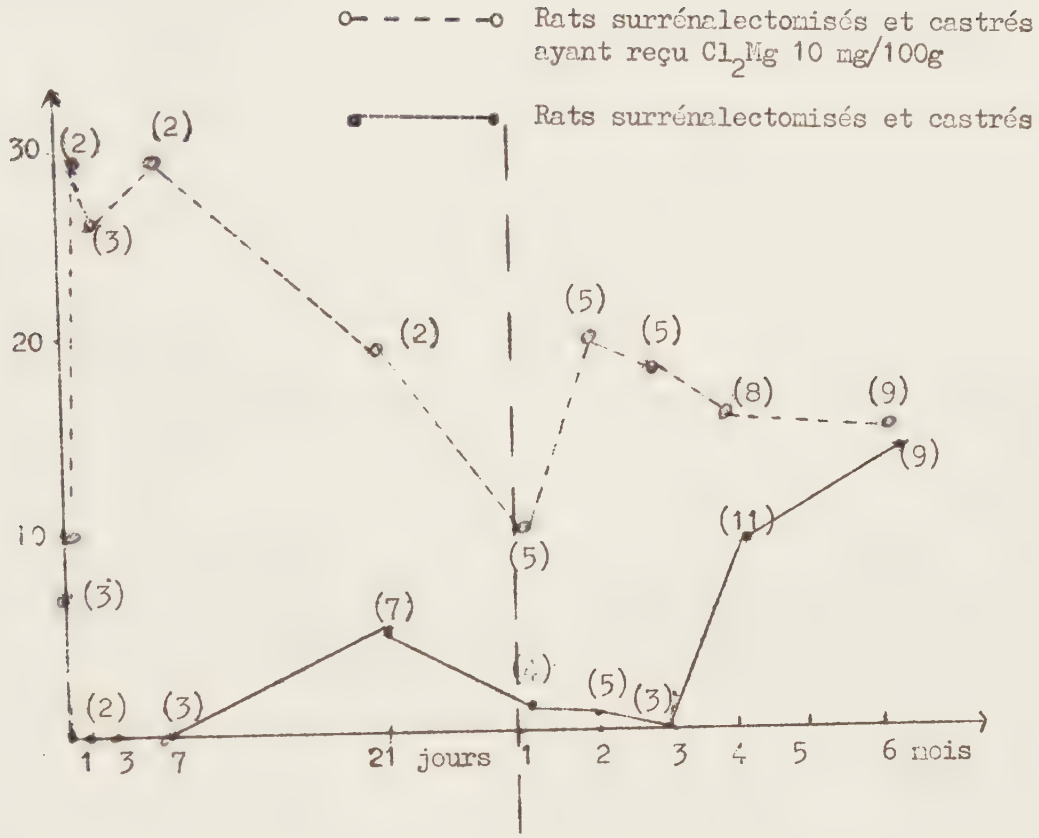


Figure 4

Action du magnésium sur l'histaminopexie sérique moyenne chez le rat surrénalectomisé et castré depuis 3 jours. Les chiffres placés entre parenthèse indiquent le nombre d'animaux correspondant à chaque point. L'échelle des temps est changée à la ligne verticale en tirets.

Il nous a paru important d'étudier le développement de surrénales aberrantes chez 66 rats opérés et non traités recevant d'abord de l'eau salée comme boisson, puis de l'eau ordinaire à divers délais. Nous avons noté le nombre de morts. Les résultats sont groupés dans le tableau XX.

TABLEAU XX

Rats surrénalectomisés et castrés mis à l'eau ordinaire après différents délais.

DELAIS	PROPORTIONS DE MORTS
3 jours	14 sur 17
1 mois	10 sur 16
2 mois	7 sur 12
3 mois	5 sur 17
6 mois	aucun mort sur 4

A titre de témoins, 2 rats surrénalectomisés et castrés ont reçu une injection intra-péritonéale de 1 ml de chlorure de sodium à 9 p. 1000 par 100 g de poids corporel. Ils ont été sacrifiés au bout de 3 jours. Le pouvoir histaminopexique a été de 0 à 5.

Enfin, 10 rats non opérés et non traités sont restés comme témoins à l'animalerie, leur pouvoir histaminopexique au bout de 6 mois est en moyenne de 15 p. 100 ; les valeurs individuelles sont les suivantes : 5, 5, 15, 15, 15, 15, 20, 20, 20, 20, leur poids a atteint à cette date une valeur moyenne de 445 g.

Nous avons étudié la thermostabilité du pouvoir histaminopexique sur 30 sérums de rats surrénalectomisés et castrés traités par le chlorure de magnésium ; après un chauffage d'une demi-heure à 56°C, le pouvoir histaminopexique n'a pas changé. Il est à remarquer également que le pouvoir histaminopexique qui apparaît à partir du 4e mois chez les Rats surrénalectomisés et castrés est aussi thermostable.

L'étude des témoins opérés mais non traités nous a montré qu'une telle expérience ne peut être valablement poursuivie au delà de 3 mois avec des rats Wistar que nous avons employés ; en effet, à partir de ce délai, la proportion des témoins qui développent des surrénales aberrantes devient trop élevée ; ces surrénales aberrantes ont pu être mises en évidence macros-

copiquement ou microscopiquement chez environ la moitié des animaux qui ont survécu à l'ingestion d'eau pure. Chez de tels animaux survivant dans ces conditions l'histaminopexie sérique s'est montrée faible ou nulle jusqu'à un délai de 3 mois, comme si le développement des surrénales aberrantes n'avait pas été suffisant pour faire apparaître une histaminopexie sérique .

Les modifications de l'histaminopexie sérique obtenues par une seule injection de chlorure de magnésium sont analogues à celles que nous avons précédemment obtenues dans les mêmes conditions par une seule injection de 10 mg de chlorure de calcium par 100 g de poids corporel. Cependant, l'action du chlorure de magnésium s'est montrée plus durable encore que celle du calcium.

Dans l'un et l'autre cas néanmoins, la durée de l'action est tout à fait remarquable et pose un problème qui, actuellem nt, n'est pas résolu ; peut-être s'agit-il d'une action enzymatique favorisée par le calcium et le magnésium, qui serait capable de modifier les protéines du système histaminopexique. Cette dernière hypothèse peut s'appuyer sur des expériences faites <u>in vitro</u> (voir plus loin).

2) <u>Chez l'Homme</u>

Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'envisager une thérapeutique à base de magnésium puisqu'une seule injection de chlorure de magnésium rétablit le pouvoir histaminopexique chez le Rat surrénalectomisé et castré pour une durée de 3 mois alors que l'action du chlorure de calcium ne dure qu'un

mois. Aussi commençons-nous à sélectionner les malades asthmatiques typiques sans emphysème et sans traitement en cours. Ce dernier point raréfie les malades, car rares sont ceux qui n'ont eu aucun traitement par les gamma-globulines dans les derniers mois ou qui ne sont pas sous traitement à base de corticoïdes.

Voici les observations de nos trois premiers malades (*) qui ont reçu chacun une perfusion intra-veineuse lente de chlorure de magnésium à raison de 2 grammes dissous dans 500 ml de sérum physiologique. La perfusion dure 1 heure et demie.

> OUV..., homme âgé de 21 ans, qui présente un asthme nocturne depuis l'âge de 2 mois. Actuellement environ 2 crises par mois.
>
> Un bilan fonctionnel fait le 12 octobre 1965, montre qu'il s'agit d'un asthme pur sans emphysème. Le déficit ventilatoire est modéré ; ce déficit du type obstructif par bronchosténose est aggravé par l'acétylcholine.
>
> Le 16 octobre, le malade reçoit une perfusion lente de chlorure de magnésium, bien tolérée, qui fait remonter son pouvoir histaminopexique à la valeur normale.
>
> Revu une semaine après, aucune crise d'asthme n'est apparue; le bilan fonctionnel, fait le 6 novembre, montre une nette amélioration; en effet, le déficit ventilatoire est nul.
>
> Revu 3 semaines après, le malade n'a présenté aucune crise d'asthme pendant les 3 semaines qui ont suivi la perfusion, mais le 20 novembre 1965 une crise d'asthme franche se produit dans la nuit. Le malade est revu, il est traité d'abord par des gamma-globulines à hautes doses puis par une association de gamma-globulines et d'histamine.
>
> WAG..., homme âgé de 45 ans, vraisemblablement malade

(*) - ces malades ont été vus par le Docteur G. TRINQUET que nous sommes heureux de remercier ici.

hypochondriaque, asthmatique depuis l'âge de 5 ans, a subi de nombreux traitements qui n'apportent aucune amélioration (sels d'or, hyposulfite de sodium, corticoïdes, gamma-globulines à fortes doses, gamma globulines associées à l'histamine). Le malade présente un eczéma en novembre 1965 qui succède à l'asthme. Le 22 janvier 1966, une perfusion de chlorure de magnésium n'apporte pas d'amélioration clinique, le pouvoir histaminopexique sérique du malade s'est pourtant élevé et a conservé sa valeur normale pendant une péridoe de 3 semaines. Nous n'avons pas revu le malade après le 15 février 1966.

ELO..., homme âgé de 32 ans, asthmatique depuis 1957, vu en septembre 1964 en pleine crise d'asthme. Il est hospitalisé, les épreuves fonctionnelles mettent en évidence un asthme typique avec dyspnée intermittente sans emphysème. Tests positifs à certaines poussières et à Candida albicans. Malade traité par corticoïdes, broncho-dilatateurs, sédatifs, sort le 17 septembre 1964.

Une perfusion lente de chlorure de magnésium faite le 13 novembre 1965, n'a pas apporté d'amélioration. Le pouvoir histaminopexique sérique n'a pas changé après la perfusion ; le malade a été de nouveau hospitalisé le 4 décembre 1965.

Nous n'avons pas actuellement assez de malades traités par injection intra-veineuse lente de chlorure de magnésium pour conclure au sujet de l'efficacité de cette thérapeutique. Nous continuons l'expérimentation. Mais nous pouvons retrouver déjà le même délai d'amélioration quand il existe. Ce délai correspond au temps de vie des gamma-globulines, et on peut imaginer que l'injection de sels de calcium ou de magnésium favorise la formation de P_I qui est une gamma-globuline. Certains malades dont l'amélioration clinique dure plus longtemps seraient capables de renouveler leur stock de plasmapexine I.

Chapitre V

Rôle des hormones corticosurrénales

Nous avons montré l'influence des ions potassium, calcium et magnésium dans la régulation du système histaminopexique aussi, nous sommes-nous demandé si les hormones corticosurrénales, et en particulier les minéralo-corticostéroïdes responsables de l'équilibre hydrominéral de l'organisme, n'intervenaient pas pour modifier le taux des 3 cations qui nous intéressaient particulièrement.

Déjà, PARROT et LABORDE (1952 b, 1953) avaient montré que l'acétate de cortisone et l'acétate de désoxycorticostérone injectés à la dose de 0,5 mg/100 g, 4 heures avant le sacrifice restituent l'histaminopexie sérique du Rat surrénalectomisé. Nous nous sommes proposé d'étudier cinq corticoïdes (*) sur des rats Wistar dont les caractéristiques d'origine étaient les mêmes que celles des rats utilisés pour l'étude du potassium, du calcium et du magnésium. Le tableau XXI résume les résultats.

(*) - Nous sommes heureux de remercier les laboratoires CIBA, ROUSSEL, DELAGRANGE, CLIN-BYLA, qui nous ont fourni gracieusement ces produits.

TABLEAU XXI

Histaminopexie sérique du Rat surrénalectomisé et castré (mesurée par la méthode pharmacologique). 24 heures avant le sacrifice, les corticoïdes sont injectés en suspension huileuse (pour l'aldostérone, il s'agit d'un mélange d'alcool benzylique et d'huile de sésame, pour les 4 autres corticoïdes, il s'agit d'huile d'olive). Chaque chiffre représente la moyenne sur 3 à 6 valeurs.

Doses µg/100g	Aldostérone	hydro cortisone	Cortisone	Corticostérone	Dexaméthazone
0,5	2				
1	15				
2,5	20				
10	27			5	0
25	20			17	20
250		2			15
1000		6	9		
2500		2,5			

Nous avons effectué les témoins des solvants huileux. Sur d'autres rats surrénalectomisés et castrés, nous avons donc injecté soit de l'huile d'olive, soit de l'huile de sésame mélangée à l'alcool benzylique.

Une injection intra-musculaire de 0,5 ml d'huile d'olive a été faite sur 12 rats surrénalectomisés et castrés 3 jours après l'opération, les valeurs individuelles du pou-

voir histaminopexique effectué sur le sérum des rats sacrifiés 24 heures après l'injection sont : 7 fois 0 p. 100, 5 fois 5 p. 100, la moyenne de ces mesures est de 2 p. 100.

De même, 0,5 ml d'un mélange huile de sésame et alcool benzylique dans les proportions du liquide de dispersion de l'aldostérone : fourni par le laboratoire (1) a été injecté par voie intra-musculaire à 6 rats surrénalectomisés et castrés, sacrifiés 24 heures après l'injection, leur pouvoir histaminopexique était 5 fois 0 p. 100, une fois 10 p. 100, la moyenne des valeurs est de 1,6 p. 100.

La valeur de ces deux moyennes est bien différente de la valeur (27) qui traduit l'action de l'aldostérone.

En observant le tableau XXI, nous voyons que l'aldostérone est beaucoup plus efficace que les hormones dites glucocorticoïdes puisque l'aldostérone permet à très faible dose de restituer le pouvoir histaminopexique chez le Rat surrénalectomisé et castré.

Dans les humeurs à l'état normal, les concentrations relatives de l'aldostérone et de l'hydrocortisone sont de 1 et de 100 ; nous avons fait un test en utilisant 1000 et 2500 µg d'hydrocortisone par 100 g de Rat afin de conserver cette différence de concentration ; l'hydrocortisone même à ces doses élevées ne restitue pas le pouvoir histaminopexique chez le Rat surrénalectomisé et castré.

Si l'action des glucocorticoïdes sur le pouvoir

---

(1) - Aldocortène - aimablement donné par les laboratoires CIBA.

histaminopexique semble beaucoup plus faible que l'action des minéralocorticoïdes, il est possible que l'action faiblement minéralocorticoïde des hormones glucocorticoïdes se manifeste pour un délai plus bref. BURTIN-LABORDE (1966) a montré que l'acétate de cortisone à une dose plus faible que celle que nous avons utilisée (0,5 mg/100 g de Rat), et en suspension aqueuse, rétablit le pouvoir histaminopexique chez le Rat surrénalectomisé et castré 4 heures après l'injection et pour un délai de 21 jours environ.

Nous avons fait une étude chronologique de l'action de l'aldostérone (tableau XXII).

TABLEAU XXII

Etude chronologique de l'action de l'aldostérone (10 µg/100g) injecté 3 jours après l'opération, chez le Rat surrénalectomisé et castré, dont le pouvoir histaminopexique est nul.

Délais	Pouvoir histaminopexique p. 100	
	nombre de mesures	moyenne
4 heures	3	20
24 heures	3	27
48 heures	5	18
1 semaine	5	16
2 semaines	5	16
4 semaines	6	17,5
5 semaines	6	11,5
9 semaines	6	2

TABLEAU XXIII

Action de la spironolactone sur des rats normaux (66 mg/100 g par sonde oesophagienne). Etude chronologique.

Délais	Pouvoir histaminopexique p. 100	
	nombre de mesures	moyenne
Témoins	10	23
7 heures	5	2
20 heures	5	5
3 jours	6	4
7 jours	5	11
14 jours	5	20

L'inhibiteur de l'aldostérone inhibe donc le pouvoir histaminopexique totalement ou partiellement pour une durée d'une semaine.

Il est à noter pourtant que la plupart des glucocorticostéroïdes résentent simultanément des propriétés minéralocorticoïdes. Les effets sur l'excrétion hydrosaline sont très enchevêtrés (KRUHOFFER, 1960). Pour la cortisone et l'hydrocortisone particulièrement, on sait que, chez l'animal, l'excrétion hydrosaline peut être augmentée ou diminuée selon les conditions expérimentales. Le seul effet régulièrement retrouvé avec tous les corticostéroïdes est l'augmentation de l'excrétion du potassium.

Le pouvoir histaminopexique est restitué pour une période d'un mois environ : c'est la durée d'action de l'ion calcium chez le Rat surrénalectomisé et castré ; pour un délai de 9 semaines la moyenne des valeurs obtenues est de 2 p. 100. C'est sensiblement la moyenne des valeurs obtenues chez les Rats surrénalectomisés et castrés n'ayant reçu aucune injection (1,5 p. 100). Le pouvoir histaminopexique ainsi restitué chez le Rat surrénalectomisé et castré est partiellement thermostable. La valeur moyenne du pouvoir histaminopexique avant chauffage est de 17 p. 100, après chauffage elle est de 10 p. 100.

Nous avons vu que les hormones minéralo-corticoïdes en particulier, restituent le pouvoir histaminopexique vraisemblablement par suite de la fuite du potassium. Nous avons cherché à savoir si nous retrouvions cette annulation du pouvoir histaminopexique chez des rats normaux qui reçoivent de la spironolactone, inhibiteur spécifique de l'aldostérone.

Les rats normaux reçoivent par sonde oesophagienne 66 mg de spironolactone par 100 g de poids corporel. L'inhibiteur de l'aldostérone est incorporé dans du sirop de sucre additionné de 5 p. 100 de gomme arabique.

Voici, rassemblés dans le tableau XXIII, les résultats obtenus.

Il est intéressant de noter que l'administration de glucocorticoïdes chez des malades allergiques donne une nette amélioration clinique tandis que le pouvoir histaminopexique qui était au préalable nul s'élève, mais n'atteint jamais une valeur normale. Dans la thérapeutique anti-allergique, il est très rarement prescrit une médication minéralocorticoïde, par contre, les glucocorticoïdes le sont souvent.

Chapitre VI

Modification *in vitro* du système histaminopexique par les ions K et Ca.

Nous avons montré qu'un excès transitoire de potassium dans l'organisme vivant peut annuler le pouvoir histaminopexique du sérum. De même, un excès transitoire de calcium peut le rétablir.

Sous l'influence de ces ions, les protéines du système histaminopexique changent de propriétés : c'est cette modification que nous nous proposons de mettre en évidence *in vitro* en élevant d'une manière temporaire la concentration du potassium ou du calcium.

1) Modification du sérum normal par l'ion potassium

Les sérums sont fractionnés selon la méthode habituelle à différents pH. Les sérums normaux fournissent à pH 5,2 la fraction plasmapexine I, caractérisée par sa propriété histaminopexique ; quant aux fractions plasmapexine II et antipexine, elles sont dépourvues de leurs propriétés caractéristiques. Les sérums allergiques ne possèdent pas de plasmapexine I, mais le surnageant du précipité à pH 5,2 possède un pouvoir histaminopexique dû à la plasmapexine II ; à pH 6,5, le précipité qui se forme contient l'antipexine qui inhibe la captation de l'histamine par la plasmapexine I d'un sérum normal (tableau XXIV).

TABLEAU XXIV Pouvoir histaminopexique du sérum humain. Etude du fractionnement sérique.

Diagnostic ou Origine	Pouvoir histaminopexique p. 100			
	sérum	pH 6,5	pH 5,2	
		précipité	précipité	surnageant
Banque du sang	20		20	0
	30		20	0
	20		15	0
sérums normaux	20	0 non inhibit	15	0
	20	0 non inhibit	20	0
	20		20	0
Eczéma	0	0 inhibiteur	0	20
Asthme	0	0 inhibiteur	0	20
Dermite	5	0 inhibiteur	0	10
Deshydrose	0	0 inhibiteur	0	15
Asthme	0	0 inhibiteur	0	20
Asthme	0	0 inhibiteur	0	20
Asthme	0	0 inhibiteur	0	25
Asthme	0	5 inhibiteur	0	15

Nous sélectionnons des sérums provenant de sujets non allergiques. Leur pouvoir histaminopexique est compris entre 20 et 30 p. 100. Nous ajoutons sous un volume de 0,1 ml pour 2 ml de sérum étudié une solution de chlorure de potassium de manière à obtenir une concentration additionnelle (en µg/ml) de 20, 50, 100, 200 selon les essais. Le sérum séjourne ensuite 48 heures à 37°C, sa concentration saline est alors ramenée à celle du liquide de Tyrode grâce à une dialyse de 24 heures sur ce milieu. Les conditions standard de la mesure initiale étant ainsi rétablies nous constatons les résultats suivants (tableau XXV).

Après l'action du chlorure de potassium, le sérum préalablement normal, se comporte comme s'il provenait d'un sujet allergique ; tout se passe comme si la plasmapexine I avait disparu et que la plasmapexine II se soit formée et ait acquis un pouvoir histaminopexique compris entre 10 et 20 p. 100. L'antipexine apparue est capable d'inhiber la captation de l'histamine par une plasmapexine I ou un sérum normal.

Le résultat est le même si le sérum additionné de chlorure de potassium est conservé 48 heures non plus à 37°C, mais à 20°C. Au contraire, aucune transformation n'est observée si le sérum est maintenu à 0°C pendant qu'il est soumis à un excès de potassium.

Nous avons étudié aussi le sérum de Cobaye ; son pouvoir histaminopexique est généralement compris entre 20

TABLEAU XXV

Etude du pouvoir histaminopexique de sérums provenant de la banque du sang de l'Hôpital Boucicaut*, après addition in vitro de différentes concentrations d'ClK. Etude du fractionnement sérique.

Pouvoir histaminopexique avant ClK	ClK dose additionnelle mg/l contact de 48 h.	Pouvoir histaminopexique p. 100			
		sérum	pH 6,5	pH 5,2	
			Précipité anti-pexine	Précipité plasmapexine I	Surnageant plasmapexine II
	Température à 37°C				
20	200	0			
	100	0			
	20	0			
20	100	0		0	10
20	100	0	inhibit.	0	20
20	100	- 10	inhibit.	0	10
25	100	0	inhibit.	5	15
20	100	0	inhibit.	0	10
20	100	- 10		0	10
20	200	0			
	100	0	inhibit.	0	20
	20	0			
20	50	0		10	10
	température à 0°C				
20	100	10	n. inhibit.	10	0
20	100	20	n. inhibit.	10	0

* Nous remercions Madame GANDRILLE-OURSEL et son personnel qui ont bien voulu nous procurer un certain nombre d'échantillons de sang.

et 30 p. 100 ; or, si nous faisons agir sur le sérum le chlorure de potassium à la dose additionnelle de 200 µg/ml, dans les mêmes conditions que précédemment (c'est-à-dire pendant 48 heures à 37°C) et que le sérum soit ensuite dialysé 24 heures sur liquide de Tyrode dans les conditions standard, nous observons que le pouvoir histaminopexique de ce sérum s'annule (tableau XXVI).

TABLEAU XXVI

Pouvoir histaminopexique du sérum de Cobaye après addition *in vitro* de chlorure de potassium.

Sérum de Cobaye après dialyse standard			
Pouvoir histaminopexique p. 100			
avant	48 heures à l'étuve		
	ClK : 0	ClK : 200 µg/ml	
10	10	0	
20	20	0	
20	20	0	
20	20	0	inhibiteur
25	20	0	
30	30	0	

2) Modification du sérum de sujet allergique par le calcium

Le sérum de sujets allergiques ne capte pas l'histamine. Nous ajoutons à un tel sérum, sous un volume de 0,1 ml, une solution de chlorure de calcium de manière à obtenir une concentration additionnelle de 100 µg/ml. Nous le soumettons à l'étuve à 37°C pendant 48 heures. La composition saline est ensuite ramenée à celle du liquide de Tyrode par dialyse de 24 heures sur ce milieu. Le sérum ainsi traité a acquis un pouvoir histaminopexique dont la valeur est égale à celle d'un sérum normal (tableau XXVII).

TABLEAU XXVII

Pouvoir histaminopexique du sérum après addition in vitro de chlorure de calcium. Etude du fractionnement sérique.

diagnostic	Pouvoir Histaminopexique avant	Cl_2Ca : dose additionnelle 100 mg/l contact 48 heures à 37°C			
		Pouvoir histaminopexique après	pH 6,5	pH 5,2	
			Précipité antipexine	précipité plasmap. I	surnageant plasmapex.II
Gastrite allergiq.	0	15			
Asthme	5	5	n. inhibit	15	0
Asthme	0	10			
Asthme	0	15	n. inhibit	15	0
Asthme	0	20		15	0
Asthme	0	20		15	0
R. C. H.	0	20		15	0
P. C. E.	0	20	n. inhibit	15	0

Le pouvoir histaminopexique acquis in vitro est thermolabile contrairement à l'histaminopexie acquise in vivo chez l'Homme, chez le Rat par injection de chlorure de calcium. Le fractionnement des sérums ainsi modifiés montre que la plasmapexine II et l'antipexine ont disparu tandis qu'est apparue la plasmapexine I.

Ainsi, un sérum normal qui capte in vitro l'histamine a été transformé après action du chlorure de potassium en un sérum incapable de fixer l'histamine dans les conditions standard . Quant au sérum provenant d'un sujet allergique donc privé de propriétés histaminopexiques il manifeste après action du chlorure de calcium les propriétés d'un sérum normal.

Témoins :

Ces transformations ne s'observent jamais sur les mêmes sérums conservés dans les mêmes conditions mais sans addition de cations. Un sérum humain normal dont le pouvoir histaminopexique est de 20 p. 100 est soumis à l'étuve à 37°C pendant 48 heures, sans addition de chlorure de potassium. La dialyse standard montre que le sérum est toujours pourvu d'un pouvoir histaminopexique tandis que le fractionnement de ce sérum met seulement en évidence une plasmapexine I qui capte 20 p. 100.

Un sérum de malade allergique dont le pouvoir histaminopexique est nul, est soumis à 37°C pendant 48 heures sans addition de chlorure de calcium. La dialyse standard montre que le sérum ne capte toujours pas l'histamine. Le fractionnement de ce sérum permet de mettre en évidence la plasmapexine II et l'antipexine I. La plasmapexine I, n'apparaît pas dans de telles conditions.

D'autre part, ces modifications ne sont pas de simples modifications pharmacologiques imputables au milieu salin de la prise d'essai puisque toutes les mesures sont effectuées dans les mêmes conditions salines que les mesures initiales.

De plus, lors des expériences faites sur le sérum humain normal, nous avons déterminé le taux de potassium sur le liquide de dialyse standard de sérums ayant ou non subi l'action de 200 µg/ml de chlorure de potassium pendant 48 heures à 37°C. Les taux de potassium sont en moyenne de 21 mg/l que le sérum ait ou non subi l'action du potassium ; la même expérience a été faite sur les sérums de Cobaye et le taux de potassium du liquide de dialyse est en moyenne de 26 mg/l ; chiffres peu différents de ~~celui~~ la moyenne obtenue (26 mg/l) après dialyse standard d'une solution de chlorure de potassium à 200 mg par litre (p. 51 40).

Ces résultats montrent que les protéines n'ont pas retenu de chlorure de potassium.

Les sérums préalablement chauffés à 56°C ne subissent aucune modification en présence des ions minéraux, potassium ou calcium.

Les cations potassium et calcium sont donc capables par leur présence temporaire de modifier la molécule protidique et de lui conférer des propriétés nouvelles.

DISCUSSION

Le sérum d'un sujet normal possède une gamma-pseudo-globuline capable de capter l'histamine et quelques autres amines biologiques : la plasmapexine I. Le sujet allergique ne possède pas cette protéine, mais deux autres protéines, l'une, la plasmapexine II est une gamma globuline capable lorsqu'elle est extraite du sérum de fixer *in vitro* l'histamine, l'autre, l'antipexine I est une globuline qui inhibe la propriété histaminopexique de la plasmapexine I.

I Potassium

Nous avons vu que le potassium, le calcium et le magnésium peuvent intervenir pour modifier les propriétés des protéines du système histaminopexique. Au cours de nos résultats nous avons retrouvé l'antagonisme classique du potassium et du calcium.

In vivo et *in vitro*, nous avons montré qu'un léger excès de potassium relativement à la concentration normale inhibe la propriété que possède la plasmapexine I de fixer l'histamine. Nous avons cherché si l'absence de pouvoir histaminopexique chez le sujet allergique pouvait être attribuée à un excès de potassium extra cellulaire.

Déjà, de nombreux auteurs avaient essayé de mettre en évidence une kaliémie anormalement élevée chez les sujets allergiques.

L'accord n'est pas parfait. Nos recherches ne nous ont pas permis de mettre en évidence une hyperkaliémie chez les sujets allergiques non plus qu'un excès significatif dans le taux du potassium non ultrafiltrable. SERAFINI (1950) indique qu'il n'observe aucune différence significative de la kaliémie chez les sujets allergiques. SERAFINI avec LAURICELLA (1948) a montré que l'administration par voie orale de 4 grammes de chlorure de potassium provoque une heure après chez le sujet allergique une kaliémie plus élevée que chez le sujet normal. Le retour à la valeur initiale se fait 3 heures après ingestion pour le sujet normal avec une légère tendance à l'hypokaliémie ; pour le malade allergique la valeur normale n'est atteinte qu'après 4 heures.

D'autres auteurs pourtant LECOMTE (1950), PRANDI-FARRAS et JIMENEZ-VARGAS (1954) indiquent une hyperkaliémie permanente chez les malades allergiques et en particulier chez les asthmatiques. A notre connaissance, la concentration du potassium dans le milieu intérieur devra être plus complètement étudiée chez les allergiques.

Il est intéressant de noter pourtant les travaux de ZWEMER, MARTORANO et TRUSCOE (1956) qui montrent que des in-

jections d'histamine provoquent une augmentation de la kaliémie chez les cobayes, les chats et les chiens. On peut imaginer qu'une décharge fugace de potassium se produise lors d'une crise d'asthme ou de tout autre syndrome s'accompagnant d'une libération d'histamine provoquée par exemple par une réaction antigène-anticorps.

L'hyperkaliémie fugace serait imperceptible mais annulerait pourtant le pouvoir histaminopexique. Il pourrait en être de même lors des crises d'ulcères d'estomac, de recto-colite hémorragique, d'endocardite rhumatismale où les lésions primitives pourraient provoquer une libération de potassium, et, de ce fait, provoquer l'annulation du pouvoir histaminopexique. Le système des protéides histaminopexiques serait alors perturbé pour une période plus ou moins longue. BURTIN-LABORDE (1966) a montré qu'entre les crises d'ulcère gastrique ou de recto-colite, le pouvoir histaminopexique est subnormal ou normal. Ainsi, selon nos expériences, le terrain allergique ne peut être caractérisé par une hyper kaliémie.

II Calcium

Selon nos expériences, les variations de la calcémie ne semblent pas pouvoir expliquer l'absence ou non du pouvoir histaminopexique sérique. De nombreux auteurs (COCA, WALSER et THOMEN, 1931 ; CRIEP et Mac ELROY, 1928 ; DIMOFF 1933 ; SCHWARTZ et LEVIN 1924 ; SHERMAN et GLIDDEN 1937 ; WILMER 1927), ont montré que la calcémie des sujets atteints d'asthme,

de rhume des foins, d'eczéma etc... n'est pas différente de la calcémie des sujets normaux.

SAINDELLE (1964) a montré chez le Rat, qu'une hypocalcémie provoquée in vivo par parathyroïdectomie n'entraînait une diminution du pouvoir histaminopexique qu'entre le 6e et le 9e jour après l'intervention. L'étude de la calcémie n'a pas permis de mettre en évidence une corrélation entre l'histaminopexie et la calcémie sériques.

Le calcium est le cation qui s'oppose à l'action de l'histamine. VALETTE et CALDERON (1956) ont montré que le taux en calcium du régime alimentaire a une nette influence sur la sensibilité du Cobaye à l'histamine. L'histamine a été administrée par voie intraveineuse ou par voie orale ; le calcium présente un rôle protecteur à l'égard de l'intoxication histaminique.

CERHOVA, SIDLOVA et ZELEMY (1962) ont montré que le calcium protège les lapins contre une libération d'histamine et de sérotonine après une irradiation par les rayons ultraviolets.

Le rôle protecteur du calcium vis-à-vis d'une action histaminique a été mis en application pour le traitement de divers syndromes allergiques. NETTER dès 1907 préconise le chlorure ou le lactate de calcium dans le traitement de l'urticaire, POTTENGER (1923) traite les crises d'asthme par des

injections intra-veineuses lentes de chlorure de calcium à 5 p. 100. JACQUELIN et GODEAU (1954) préconisent la calcithérapie chez les allergiques soit par voie intra-veineuse, soit par voie intra-musculaire. CAMARGO (1954) traite avec succès l'asthme infantile par le glucono-galacto-gluconate de calcium par voie intra-musculaire. EPSTEIN (1960) traite l'asthme par du gluconate de calcium administré per os. L'action thérapeutique du calcium dans l'allergie se trouve confirmée et cette notion classique est complétée par les faits nouveaux que nous apportons.

a) Nos malades traités par une injection intra-veineuse lente de gluconate de calcium voient leur pouvoir histaminopexique s'élever à une valeur normale tandis qu'une nette amélioration clinique s'installe.

b) des modifications sériques accompagnent l'amélioration clinique : il est possible de mettre en évidence la plasmapexine I tandis que l'antipexine I disparaît, et de suivre leur évolution. Ces modifications objectivent et permettent de contrôler l'action thérapeutique.

c) ces constatations dépassent le rôle que l'histamine peut jouer dans les manifestations de l'allergie. En effet, la plasmapexine I, absente chez l'allergique, apparue après ce traitement, capte non seulement l'histamine mais aussi l'acétylcholine et la sérotonine (PARROT et FLAVIAN, 1959).

III Magnésium

Nous avons étudié l'action du magnésium et les résultats *in vivo* et *in vitro* confirment que les résultats sont semblables aux résultats obtenus avec le calcium. Le magnésium comme le calcium rétablit le pouvoir histaminopexique chez l'Homme allergique et chez le Rat surrénalectomisé et castré.

Certains auteurs (ROMAIN et THEROND, 1965) indiquent que les sérums des sujets allergiques présentent un déficit magnésien. La littérature n'a pas confirmé ou infirmé ces résultats ; pour notre part, nous n'avons pas fait chez nos malades l'étude du taux de magnésium sérique. Nous nous proposons de le faire.

Le magnésium a un rôle catalytique important vis-à-vis de très nombreux systèmes enzymatiques ; il est nécessaire aux synthèses protéiques (HANZE 1962) et par ces propriétés, ce cation pourrait intervenir dans l'apparition de la plasmapexine I après injection de chlorure de magnésium chez l'Homme allergique ou chez le Rat privé de surrénales : il pourrait favoriser une action enzymatique.

IV Corticostéroïdes

Nous avons vu le rôle important du potassium, du calcium et du magnésium, or, les hormones corticosurrénales interviennent pour régir l'équilibre hydrominéral. Les cortico-

stéroïdes et plus particulièrement les minéralocorticoïdes provoquent une rétention de sodium et une excrétion urinaire accrue en potassium ; c'est l'aldostérone en particulier qui agit sur le tube rénal. En même temps une diminution du potassium plasmatique s'observe. La fuite du potassium résulte du ralentissement des mouvements de cet ion dans les tissus en présence de corticostéroïdes et en particulier en présence de désoxycorticostérone (REINBERG et STOLKOWSKI, 1952). Ces auteurs ont montré que la désoxycorticostérone ralentit l'entrée du potassium dans les cellules de différents tissus par suite vraisemblablement d'une modification de la perméabilité de la membrane. REINBERG, GHATA et SIDI (1964) ont mis en évidence les variations journalières de la sécrétion corticosurrénale. L'excrétion urinaire des 17 O H. corticostéroïdes est minimale entre 23 heures et 3 heures, et maximale entre 11 heures et 15 heures. Il existe une relation temporelle nette entre la phase des excrétions minimales en 17 O H.C.S. et la phase de réactivité maximale aux injections d'histamine. Il y a lieu en effet de considérer que le minimum des concentrations plasmatiques en corticostéroïdes précède dans le temps de quelques heures le minimum de l'excrétion urinaire de ses métabolites. Ces résultats sont particulièrement intéressants à comparer au fait que les crises d'asthme chez les malades asthmatiques surviennent surtout la nuit. Les auteurs ont montré également que les réactivités maximales à l'histamine surviennent vers 23 heures et les réactions minimales entre 7 heures et 11 heures.

ERIKSSON-LIHR, FORSSELL, PETTAY et RUSK (1949) ; ANDERSSON (1953) ; ISRAELS, DINGEMANSE, HUIS IN'T, VELD et ORIE (1953) ont observé un abaissement de l'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes chez les malades asthmatiques. ROSE, FYLES et VENNING (1955) ont trouvé chez les sujets allergiques des taux d'élimination urinaire de glucocorticoïdes inférieurs à ceux que l'on trouve chez les sujets normaux.
WILLIAUME (1960) ; VACCAREZZA (1961) trouvent abaissée l'excrétion urinaire des stéroïdes hydroxylés sur le carbone 17 chez les sujets allergiques. Mais d'autres auteurs n'ont pu mettre en évidence cette légère déficience corticosurrénale chez ces malades (CAPUANI et CLERICI 1951 ; TURIAF, 1952). HIOCO et SAMTER (1950) indiquent simplement un taux d'excrétion urinaire abaissé des 11 oxystéroïdes dans les formes très graves de l'asthme.

En conlusion, trois notions peuvent se dégager :

1°/ Les hormones minéralocorticoïdes agissent sur l'équilibre du potassium, du calcium, du magnésium afin d'augmenter le pouvoir histaminopexique sérique.

2°/ Les perturbations ioniques (potassium, calcium, magnésium) chez les malades allergiques sont douteuses. Si elles existent, la cause n'est pas définie, à moins que ces modifications soient la conséquence des crises d'asthme, d'ulcère, etc... par exemple. Chez les sujets allergiques certaines protéines sont peut-être plus sensibles au potassium et moins au calcium et au magnésium.

3°/ Un problème reste posé : pourquoi les glucocorticoïdes sont-ils plus actifs en thérapeutique ?

Ces différentes constatations mettent en évidence pour certains auteurs et pour nous-mêmes le rôle des hormones corticosurrénales et en particulier des minéralocorticoïdes qui, par leur influence sur le pouvoir histaminopexique, confirment le rôle des cations potassium, calcium et magnésium sur le système protidique responsable.

RESUME

Le sérum humain normal est capable de capter diverses amines biologiques. Ce pouvoir aminopexique et en particulier le pouvoir histaminopexique sérique est mesuré in vitro par différentes méthodes physiques, sérologique et pharmacologique.

Le sérum d'un malade allergique est dépourvu de cette aminopexie.

Nous avons montré au cours de ce travail que la différence qui existe entre le sérum d'un sujet normal et le sérum d'un malade allergique tient uniquement aux molécules non diffusibles, c'est-à-dire aux protéines et non aux éléments minéraux tels que le calcium, le potassium, présents dans le sérum.

Le sérum humain normal possède une gamma-pseudoglobuline : la plasmapexine I, capable de fixer l'histamine. Cette protéine représente 4 à 7 p. 10 000 des protéines totales du sérum. Le malade allergique en est dépourvu. C'est une des caractérisations du terrain allergique.

Nous avons montré que le système histaminopexique peut être modifié in vivo et in vitro par un excès transitoire de potassium ou de calcium et que les hormones corticosurrénales et en particulier les hormones minéralocorticoïdes intervenant sur l'équilibre hydrominéral pouvaient jouer un rôle : cette

constatation a été mise en évidence chez le Rat surrénalectomisé.

In vivo, l'injection unique d'un sel de potassium chez le Cobaye ou chez le Rat annule le pouvoir histaminopexique pour une durée de plusieurs semaines.

Chez le Rat, dont l'histaminopexie a été préalablement annulée à la suite de la surrénalectomie, une seule injection intrapéritonéale de chlorure de calcium rétablit l'histaminopexie sérique pour une durée de plusieurs semaines. Il en est de même après une injection de chlorure de magnésium. Des résultats analogues ont été obtenus avec des corticoïdes ; en particulier l'injection unique d'aldostérone provoque pour une durée d'un mois environ le rétablissement du pouvoir histaminopexique sérique chez le Rat privé de surrénales.

Ces résultats nous ont amené à appliquer chez les malades allergiques dont le pouvoir histaminopexique est nul et en particulier chez les sujets asthmatiques, une thérapeutique calcique. Chez plusieurs de ces malades l'histaminopexie sérique a été rétablie par une injection intra-veineuse lente de gluconate de calcium tandis qu'une nette amélioration clinique s'établissait.

Considérant les résultats parallèles obtenus sur l'animal avec le calcium et le magnésium, nous avons entrepris de traiter les malades asthmatiques par injection intra-veineuse lente de chlorure de magnésium. Les premiers résultats semblent encourageants.

In vitro, nous avons montré qu'un excès transitoire de potassium annule le pouvoir histaminopexique d'un sérum normal, tandis qu'un excès de calcium rétablit l'histaminopexie d'un sérum de malade allergique. Ces transformations ne peuvent se faire qu'après un séjour à l'étuve à 37°C de 48 heures à pH 7,8.

Ces modifications du système histaminopexique laissent supposer qu'un facteur enzymatique serait présent pour modifier les propriétés des protéines sériques. C'est cette conclusion qui nous fournit un des sujets de nos futures recherches.

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

R. ABDEL-MAGUID et B.M. BOULOS

The effect of ultra-violet irradiation of the histaminopexic power of the blood serum of allergic patients.

Alex. méd. J., 1961, 7, 28-33.

E. ANDERSSON

Adrenal-cortical function in bronchial asthma and its diagnostic value.

Acta Allergol., 1953, 6, 107-117.

G.S. BARSOUM et J.H. GADDUM

The pharmacological estimation of adrenosine and histamine in blood.

J. Physiol. Lond., 1935, 85, 1-16.

A. BAUDOUIN et J. LEWIN

Une nouvelle méthode de dosage de petites quantités de sucre. Application au sang et aux autres humeurs de l'organisme.

Bull. Soc. Chim. biol., 1927, 9, 280-309.

R. BENDA et D.A. URQUIA

Action antihistaminique du sérum humain ou animal chez le Cobaye.

26e Congr. Méd. Fr., Paris, octobre 1947.

R. BENDA et D.A. URQUIA

Action antihistaminique du sérum humain ou animal chez le Cobaye.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1948, 142, 167-169.

J. BERNARD, G. MATHE et L. ISRAEL

Etudes cliniques et biologiques sur le syndrome de Schölein-Henoch.

Pr. méd., 1957, 65, 759-763.

J. BOCQUENTIN-BERNARD

Etude sur le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin humain.

Thèse méd. Paris, 1955, n° 981, 41 p.

H. BODIN

Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin au cours des ulcères gastro-duodénaux traités par le sérum de convalescents.

Thèse méd. Paris, 1955, 70p.

G.F. BONNET et P. NEPVEUX

Note sur l'emploi de la réaction à l'histamine latex dans le diagnostic de l'allergie digestive et alimentaire.

C.R. 1er Congr. Allerg. dig. Vichy, juin 1963.

G.F. BONNET et P. NEPVEUX

Intérêt de la réaction à l'histamine latex dans le diagnostic de l'allergie digestive.

Arch. Mal. App. dig., 1964, 53, 588-594.

M.A. BOTEY-ESTAPE

Aportaciones experimentales al diagnostico del terreno alergico. Valoracion del poder histaminopexico del suero y modificadores del terreno alergico.

Thèse méd. Mexico, 1962, 77p.

H. BOUR et R. MELHEN

La mesure du pouvoir histaminopexique du sérum.

Ann. Biol. clin., 1962, n°5-6, 431-440.

Cl. BURTIN-LABORDE

Captation de l'histamine par divers liquides biologiques.

Thèse Doct. Sci. Paris, 1966, 123 p.

G.F. CAPUANI et E. CLERICI

La sécrétion d'ATCH et de cortisone chez les sujets allergiques.

Bull. Acad. Suisse Sci. méd., 1951, 8, 150-152.

E. CARMAGO

Consideracaoes sobre o tratamento da asma bronquica infantil pelo calcio.

Hospital (Brazil) 1954, 46, 369-375.

J. CARRE

Etude du pouvoir histaminopexique du sérum sanguin dans l'allergie. (A propos de 400 mesures).

Thèse Méd. Paris, 1962, n° 968, 41 p.

R. CARRON, J. PELLERAT, M. JEUNE et M. MURAT

Le pouvoir histaminopexique du sérum. Son intérêt diagnostique et thérapeutique en pédiatrie.

Lyon méd., 1957, 198, 85-94.

J.C. CARTIER

Le pouvoir histaminopexique en dermatologie (considérations tirées de 814 déterminations chez 559 sujets).

Thèse méd. Lille, 1960, 63 p.

G.E. CARTWRIGHT

A symposium by the Mc Collum Pratt. Inst. of the John Hopkins University, Baltimore.

Copper metabolism 1950, p. 296.

M. CERHOVA et L. CERNIK

Une méthode de détermination de la capacité histaminopexique du sérum sanguin.

Acta Allergol. 1966, 21, 89-99.

M. CERHOVA, A. SIDLOVA et A. ZELENY

The effect of skin inflammation on blood content of serotonin and histamine.

Physiol. Bohemoslovenica, 1962, vol. 11, fasc. 2.

A.F. COCA, M. WALZER et A.A. THOMMEN

Asthma and hay fever in theory and pratice.

Baillère, Tindall et Co éd. Lond. 1931, 851 p. v.p. 228.

C.F. CODE

The quantitative estimation of histamine in the blood.

J. Physiol. London, 1937, 81, 257-268.

C.F. CODE

Histamine and human pathology.

Exc. Med. Int. Congr. Ser. 1962, n°47, 1, 849-873. Symposium on histamine metabolism.

Y. COHEN

Etude du processus d'inactivation de l'histamine dans l'intestin grêle du rat.

J. Physiol. Paris, 1953, 45, 86-90.

Y. COHEN

Sort de l'histamine dans l'intestin grêle du Rat.

J. Physiol. Paris, 1954, 46, 305-309.

D. COULLAUD et J. LEVEQUE

Etude du pouvoir histaminopexique du sérum humain chez 485 sujets.

Rev. Fr. Et. clin. biol., 1965, 10, 833-838.

L. CRAPS et T. INDERBITZIN

A propos d'un test sérologique nouveau des états allergiques : l'absence de pouvoir histaminopexique du sérum sanguin.

Int. Arch. Allergy 1957, 11, 285-291.

L.M. CRIEP et W.S. Mac ELROY

Atopy : Blood calcium and gastric analysis.

Arch. int. Méd.,,1928, 42, 865-871.

C. DANELATOS

Le pouvoir histaminopexique du sérum au cours de la maladie de Bouillaud.

Mém. pour le titre d'Assistant étranger, 1955, 125, n°87, 40 p.

Y.D. DIMOFF

La calcémie et la potassémie dans l'asthme de l'adulte.

Thèse méd. Paris, 1933, n°37, M. Lac édit. 67 p.

W. DUTREM et M.A. BOTEY

Poder histamino-protector y poder histaminopexico del sucro humano. Su aplication al diagnostico del terreno alergico.

XVI réunion anual de la Sociedad Mexicana de Alergistas. Monterrey, 14 avril 1961.

I.S. EPSTEIN

Clinical use of glutamate -Capomate- in the treatment of resistant bronchial asthma.

Ann. Allergy. 1960, 18, 754-760.

Z. ERIKHSSON-LIHR, P. FORSSELL, O. PETTAY et I. RUSK

Investigations of the function of the suprarenal cortex in allergic diseases.

Acta allergol. 1949, 2, 299-324.

N. FLAVIAN

Fixation de diverses amines biologiques par le sérum humain.

Thèse Doct. Sci. Paris, 1963, 62 p.

N. FLAVIAN, B. VASSEUR et J.-L. PARROT

Histaminopexie plasmatique. Démonstration par la technique biologique à l'aide d'un appareil automatique.

J. Physiol. Paris, 1961, 53, 499.

R. GENEVRIER, L. MICHELET, M. CLAUDE et F. TOUTEE

Valeur de la mesure du pouvoir histaminopexique du sérum dans le diagnostic des allergies respiratoires.

Rev. Prat. 1960, 10, 645.

J. GRANDADAM

Le pouvoir histaminopexique du sérum des animaux domestiques.

Thèse vétér. Paris, 1956, 52 p.

A. GRANDADAN

Le pouvoir histaminopexique des sérums dans ses rapports avec la tension superficielle.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1959, 153, 1546-1548.

J.P. GRILLIAT, A. SIMON, C. MARCHAL, E. KIFFER et P. ARNOULD

Intérêt clinique de la détermination du pouvoir histaminopexique.

Rev. Méd. Nancy, 1961, 86, 1115-1124.

R. HAMELIN et M. BURDET

Recherche du facteur sérique anti-histaminique par agglutination de particules de latex. (Adaptation de la technique de C. MIKOL, M. RENOUX et F.P. MERKLEN).

Feuillets de biologie 1962, 3, n°13, 13-15.

R. HAMELIN, P. MORIN, J. CHOUKROUN et B. LEBEL

L'allergie dans quelques syndromes gynécologiques. Incidence thérapeutique.

C.R. Soc. fr. Gynécol., 1964, n°3, 1-4.

S. HANZE

Der Magnesiumstoffwechsel (Physiologie und Klinik)

Georg. Thieme édit. Stuttgart 1962, 1 vol. 104 p. 18 fig.

D. HIOCO et M. SAMTER

The excretion of 17 keto-steroids, 11 oxycorticosteroids and 11 desoxycorticosteroids in patients with bronchial asthma.

J. Clin. Endocrin., 1950, 10, 1570-1578.

C. HURIEZ, F. DESMONS, P. AGACHE, J. BAELDEN et J.P. DUQUESNE

La réaction au latex-histamine de NIKOL, RENOUX et MERKLEN en dermatologie d'après 1000 déterminations.

Pr. Méd. 1964, 72, n°16, 909-914.

C. HURIEZ, F. DESMONS, P. AGACHE, J. BAELDEN, P. MARTIN et R. FOSSATI

Nos premières résultats de l'étude de la séro-agglutination à l'histamine sur latex en dermatologie (331 sérums).

Rev. fr. Allergy, 1962, n°3, 140-144.

C. HURIEZ, F. DESMONS, P. AGACHE, P. MARTIN, J. BAELDEN et J.P. DUQUESNE

Etude comparative en dermatologie des résultats de la mesure du pouvoir histaminopexique du sérum (3088 déterminations) et de la réaction au latex-histamine (1004 tests).

Lille méd. 1963, 8, n°10, 911-915.

C. HURIEZ, F. DESMONS, J.C. CARTIER, P. MARTIN et R. FOSSATI

Histaminopexic pover (H.P.) of serum and allergy in dermatology from 1835 déterminations in 1291 patients affected with cutaneous diseases.

Lille Méd. 1961, 6, 3e série.

C. HURIEZ, F. DESMONS, P. MARTIN et R. FOSSATI

Heredity in atopic dermatitis based on the study of the serum histaminopexic pover (262 determinations in 74 families).

Lille méd. 1961, 6, 3e série.

A.A. ISRAELS, E. DINGEMANSE, L.G. HUIS IN'T et N.G.M. ORIE

The excretion of neutral 17 ketosteroids of adrenal and gonadal origine in bronchial asthma with and without a bacterial bronchitis.

Acta Allergol. suppl. 1953, 3, 55-59.

A. JACQUELIN et P. GODEAU

Métabolisme du calcium et calcithérapie.

Répert. méd. Prat., 1954, 30, 205-250.

M. JEUNE, R. CAIRON, J. PELLERAT et M. MURAT

Le pouvoir histaminopexique du sérum. Son intérêt en pédiatrie.

Ann. Pédiatr. 1959, 49/10, 485-489.

O. KLAMERTH

Zur frage der Histaminbindung an Plasmaprotein.

Biochem. Z. 1955, 327, 62-71.

P. KRUHOFFER

Heffter's Handbuck der Exp. Pharmak XIII, 1960, 316-336 édit. Springer Berlin 1960.

C. LABORDE, J.-L. PARROT et G. SANDOR

Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin chez l'Homme. Etude de ses facteurs protéidiques.

C.R. Acad. Sci. Paris, 1959, 248, 3069-3070.

C. LABORDE, J.-L. PARROT et D.A. URQUIA

Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin. Technique de mesure.

Pr. méd. 1953, 57, 1151-1152.

J. LECONTE

Calcium et antihistaminiques dans les réactions allergiques oedémateuses.

Arch. int. Pharmacodyn., 1950, 83, 288-295.

J. LEWIN, J. GHATA et E. AZERAD

Protéines rapides du sérum normal.

Pr. méd., 1956, 64, 1433-1435.

C.L. LOISY, J.H. PRADON-VALLANCY et F. VARENNE

Effet de la cure thermale de Vichy sur le pouvoir histaminopexique du sérum chez les sujets allergiques.

J. méd. Lyon, 20 mars 1964, 633-646.

C. MIKOL, M. RENOUX et F.P. MERKLEN

Séro-agglutination à l'histamine sur latex et allergie.

Bull. mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1961, 12-13, 441-445.

P. MORIN, R. HAMELIN, J. CHOUKROUN et B. LEBEL

Etude des variations du pouvoir histaminopexique en obstétrique et en gynécologie.

Bull. Soc. Gynécol. et Obstr., 1963, 15, n°1, 29-36.

A. NETTER

Efficacité des sels de calcium dans le traitement de l'urticaire, de l'oedème aigu, des engelures et du prurit. Interprétation des résultats.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1907, 62, 462.

K. NEUGEBAUER et J. SCHMID

Uber die Histaminbindungsfähigkeit des Magenschleims.

Wien Z. inn. Med. Grenzged., 1949, 30, 383-388.

A.G. PALMA CARLOS et I. AZERA

Factores antihistaminicos e histaminopexicos nos individuos normais o alergicos.

O medico, 1964, n°675, 1-16.

J.-L. PARROT

Les manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques. Etude clinique, experimentale et thérapeutique.

Thèse méd. Paris, 1938, Paris, Baillière et Fils 1 vol. 112 p. 7 fig.

J.-L. PARROT

La fixation de l'histamine par les tissus du Cobaye. Sa libération par une diamine.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1948, 142, 631-633.

J.-L. PARROT

L'histaminémie du Cobaye après ingestion d'histamine.

J. Physiol. Paris, 1949, 41, 251A-254A.

J.-L. PARROT

Potentiation de l'histamine par certaines diamines.

18e congr. int. Physiol. Copenhague 15-18 août 1950. Abstr. Comm. p. 386.

J.-L. PARROT et N. FLAVIAN

Captation de la 5-hydroxytryptamine par le sérum humain normal. Absence de cette captation chez les sujets allergiques.

C.R. Acad. Sci. Paris, 1959, 240, 463-465.

J.-L. PARROT, N. FLAVIAN, P. BONET-MAURY et M. PROVOST

Binding C^{14} labeled histamine by normal humain serum.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 109, 459.

J.-L. PARROT, N. FLAVIAN et J. THOUVENOT

Pouvoir histaminopexique du sérum. Etude colorimétrique.

C.R. Acad. Sci. Paris, 1957, 244, 2865-2867.

J.-L. PARROT, M. GABE et A. HERAULT a)

Intoxication aigüe du Cobaye par administration gastrique d'histamine seule ou associée à la putrescine.

17e int. Physiol. Congr. Oxford. 21-25 july 1947, Abstr. Comm. 378-380.

J.-L. PARROT, M. GABE et A. HERAULT b)

Intoxication histaminique du Cobaye par voie gastrique.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1947, 141, 484-486.

J.-L. PARROT, M. GABE et A. HERAULT c)

Intoxication aigüe du Cobaye par l'administration simultanée d'histamine et de putrescine.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1947, 141, 486-487.

J.-L. PARROT, P. GALMICHE et A. SAINDELLE

Le pouvoir histaminopexique du sérum et des épanchements articulaires chez les rhumatisants (premiers résultats).

Rev. Rhum. 1961, 28, 637-642.

J.-L. PARROT et C. LABORDE

Captation de l'histamine par l'héparine.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1951, 145, 1047-1051.

J.-L. PARROT et C. LABORDE a)

Le pouvoir histaminopexique du sérum chez le Rat normal et surrénalectomisé.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1952, 146, 1049-1051.

J.-L. PARROT et C. LABORDE b)

Action du cortex surrénal sur le pouvoir histaminopexique du sérum.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1952, 146, 1662-1665.

J.-L. PARROT et C. LABORDE c)

Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin. Recherches sur sa régulation.

J. Physiol. Paris, 1953, 45, n°1, 211-214.

J.-L. PARROT et C. LABORDE

Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin. Son absence chez les sujets allergiques.

Pr. méd., 1953, 61, 1267-1269.

J.-L. PARROT et C. LABORDE

L'histaminopexie plasmatique en allergie.

Méd. Hyg., 1961, 19, 27-29.

J.-L. PARROT, C. LABORDE, Ch. DEBRAY et J. GASTARD

L'histaminopexie plasmatique au cours de la recto-colite hémorragique et ulcéreuse.

Pr. méd., 1960, 68, n°49, 1820-1822.

J.-L. PARROT, C. LABORDE, Ch. DEBRAY et H. ROURE

Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin et du suc gastrique dans les ulcères gastro-duodénaux.

Arch. Mal. App. dig., 1956, 45, n°6, 612-620.

J.-L. PARROT, C. LABORDE et B. LEBEL

La séro-agglutination du complexe histamino-polystyrène, nouvelle méthode pour évaluer l'histaminopexie sérique.

Rev. fr. Allerg., 1963, 3, 1.

J.-L. PARROT, C. LABORDE, G. NICOT et N. FLAVIAN

Mesure de l'histaminopexie sérique. Equilibre de dialyse et dosage colorimétrique de l'histamine.

Pharm. Biol., 1961, 3, 177-180.

J.-L. PARROT, B. LEBEL, A. SAINDELLE et T. TAZI

Captation de l'histamine par les hématies.

J. Physiol. Paris, 1964, 56, 628-629.

J.-L. PARROT et M. MORDELET-DAMBRINE

Etude de l'histaminopexie sérique par l'ultrafiltration.

Arch. int. Pharmacodyn. Ther., 1961, 130, 425-434.

J.-L. PARROT, M. MORDELET-DAMBRINE et C. LABORDE

Disparition de l'histaminopexie plasmatique au cours de l'insuffisance hépatique.

Pr. méd., 1959, 12, 451-452.

J.-L. PARROT, P. MOZZICONNACI, C. DANELATOS et C. LABORDE

Le pouvoir histaminopexique du sérum au cours du rhumatisme articulaire aigü.

Sem. Hôp Paris, 1957, 34, 2157-2159.

J.-L. PARROT et G. RICHET

Accroissement de la sensibilité à l'histamine chez le Cobaye soumis à un régime scorbutigène. Réduction de ces accroissements par l'administration de vitamine P.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1945, 139, 1072.

J.-L. PARROT, A. SAINDELLE et J. SAYAG

Enquête clinique sur l'hérédité du terrain allergique.

C.R. 5e congr. européen d'allergie Bâle 1962.

J.-L. PARROT, A. SAINDELLE et J. SAYAG

Enquête clinique sur la fréquence et l'hérédité des affections allergiques chez les étudiants en médecine.

Bull. Acad. Nat. Méd. 1965, 149, 398-402.

J.-L. PARROT, A. SAINDELLE et T. TAZI

Inhibition in vitro de l'histaminopexie sérique par les sels de cuivre.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1963, 157, 1888.

J.-L. PARROT, D.A. URQUIA et C. LABORDE a)

Action du sérum humain provenant de sujets normaux et asthmatiques sur l'activité biologique de l'histamine.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1951, 145, 885-889.

J.-L. PARROT, D.A. URQUIA et C. LABORDE b)

Captation de l'histamine par le sérum humain normal. Défaut de captation par le sérum d'asthmatique.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1951, 145, 1045-1047.

J.-L. PARROT, D.A. URQUIA et C. LABORDE a)

Action histaminopexique du sérum humain et son pouvoir protecteur à l'égard de l'histamine.
Modifications par la dialyse ou par l'addition d'histamine.

C.R. Soc. Biol. Paris, 1952, 146, 1052-1055.

J.-L. PARROT, D.A. URQUIA et C. LABORDE b)

Captation de l'histamine par le sérum sanguin.

J. Physiol. Paris, 1952, 44, 310-313.

F.M. POTTENGER

The physiologic basic for the employment of calcium in the treatment of asthmatic paroxyms.

Calif. St. J. Méd., 1923, 21, 293-294.

F. PRANDI-FARRAS y J. JIMENEZ-VARGAS

Influencia del potasio sobre la contractilidad del musculo bronquial.

Revista espanola de fisiologia, 1954, 10, 9-25.

S. RAHMAN

L'histaminopexie sérique chez l'enfant atteint de rhumatisme articulaire aigü.

Acta Allerg., 1963, 18, 495-528.

A. REINBERG, J. GHATA et E. SIDI

Les variations circadiennes (environ 24 h.) des réactions cutanées à l'histamine et le rythme cortico-surrénalien.

Ann. Endocrin., Paris, 1964, 25, n°6, 670-674.

A. REINBERG et J. STOLKOWSKI

Inhibition de l'entrée du radio-K dans les cellules en présence de désoxycorticostérone.

Ann. Endocrin., 1952, 13, 182-183.

M. RENOUX

Terrain allergique et séro-agglutination du latex-histamine.

Thèse méd. Paris, 1962, n° 364, 88 p.

F. ROMAIN et C. THEROND

Magnésium et allergie.

Méd. Liberté, 1965, 17e année 73-85.

B. ROSE, T.W. FYLES et E.H. VENNING

Corticotrophin, cortisone and hydrocortisone in diseases of hypersensitivity.

J. allergy, 1955, 26, 1-10.

S.M. ROSENTHAL et H. TABOR

An improved colorimetric method for the estimation of histamine.

J. Pharmacol., 1948, 92, 425.

A.I. SAINDELLE

L'histaminopexie et ses facteurs humoraux.

Thèse Doct. Med. Paris, 1964, Louve édit. Paris, 79 p.

H.J. SCHWARTZ et O. LEVIN

The calcium content of the blood in various diseases of the skin based on analysis of over three hundred cases.

Arch. Dermatol. syph., 1924, 10, 544-550.

U. SERAFINI

La pollinosi.

I congr. nazionale di Allergia, 1950, Firenze 16-17 dicembre.

U. SERAFINI et E. LAURICELLA

La prova di carico di potassi negli-asmatici.

Progr. Med. (Naples) 1948, 4, 35.

W.B. SHERMAN et M. GLIDDEN

The calcium ion concentration of the serum in allergic diseases.

Amer. J. méd. Sci., 1937, 194, 674-678.

A. SUCHET

Appareillage nouveau pour organes isolés et technique de l'épreuve de l'histaminopexie.

Ann. Biol. clin., 1959, 7-8, 1-11.

J. TAPPEINER, H. THALER et P. WODNIANSKY

Die Resultate von Leberbiopsien und Leberfunktionsproben bei Porphyria cutanea tarda.

Excerpta medica Proc., 12th int. Congr. Dermatol. 1962, p. 1371.

J. THOUVENOT, N. FLAVIAN et R. WEBER

Sur une méthode colorimétrique du dosage de l'histamine. Mise au point.

Bull. Soc. Chim. biol., 1957, 39, 1511-1519.

H. TUCHMANN-DUPLESSIS, J.-L. PARROT et C. LABORDE

Action de l'hypophyse sur le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin chez le Rat.

J. Physiol. Paris, 1954, 46, 841-844.

J. TURLAF

L'asthme est-il une maladie de l'adaptation ?

Pr. méd., 1952, 60, 1601-1602.

J.R. VACCAREZZA

Determination of plasmatic and urinary 17-hydroxy-corticosteroids and urinary 17 ketosteroids before and after administration of ACTH-Zn in allergic asthma.

Excerpta med., 1961, 42, 68-69.

G. VALETTE et C.E. CALDERON

Effets de la teneur du régime alimentaire en calcium sur la sensibilité du Cobaye à l'histamine.

Acad. Sci. 1956, 242, 1288.

G. VALETTE, Y. COHEN et H. HUIDOBRO

Les effets de l'EDTA sur les actions tensionnelles de l'acétylcholine, de l'adrénaline et de l'histamine chez le Chien.

XXe congr. int. Physiol. 1956, Bruxelles.

J. VALATTE, J. REY, D. BRUNET et A. LEBEL

Le pouvoir histaminopexique du sérum chez le nourisson.

Rev. fr. Allerg., 1962, n°2, 102-104.

P. VIGNES

Le pouvoir histaminopexique au cours de la gravido-puerpéralité.

Gynécol. Obstr., 1962, 61, n°4, 543-555.

K. WALLENFELS, L. KERP et H. SUND

Uber die Histaminbindung in serum von Normales und Allergikern.

Klin. Wschr. 1958, 36, 772-773.

J. WILLIAULE

Contribution à l'étude des fonctions surrénales chez les asthmatiques.

Thèse méd. Bordeaux, n° 349, 1960, 58 p.

H.B. WILMER

Studies in treatment of bronchial asthma.

J. amer. med. Ass., 1927, 89, 956-959.

P. WODNIANSKY

Statistically significant results on the different histaminopexic power in serum of normals and allergics.

Excerpta medica, 1961, n°42, 8.

P. WODNIANSKY

Kritische Betrachtung der Bedeutung des Histaminopexiephänomens unter besonderer Berüksichtigung der Resultate auf dermatologischen Gebiet.

Arch. für Klinische u. experimentelle Dermatologie 1965, 221, 506-548.

R.L. ZWEMER, J.J. MARTORANO, et R. TRUSCOE

Combined action of potassium and histamine on mice and guinea pigs.

Amer. J. Physiol. 1956, 184, n°3, 479-485.

TABLE DES MATIERES

-:-

Historique..... 1

Division..... 9

Techniques..... 11

Résultats..... 38

Chapître I

L'inhibiteur sérique..... 39

Chapître II

Rôle du potassium..... 44

Chapître III

Rôle du calcium..... 57

Chapître IV

Rôle du magnésium..... 77

Chapître V

Rôle des hormones cortico-surrénales..... 85

Chapître VI

Modification in vitro du système histaminopexique par les ions K et Ca..... 92

Discussion..... 101

Résumé..... 110

Bibliographie..... 113

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535: 18—93
535: 18—62